

DELFT UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING,
MATHEMATICS AND COMPUTER SCIENCE

**Fourier Analyse van de
Bloeddoorstroming in Vrouwen met en
zonder Migraine**

DOOR MEREL VAN SANTEN

*Voor het halen van de degree of Bachelor of Sciences in Technische Wiskunde aan
de Technische Universiteit Delft*

Student nummer:

5323096

Duur:

08/04/2024 - 14/06/2024

Afdeling:

Numerieke wiskunde

Scriptie comité:

Kees Vuik (TU Delft)

Linda Al-Hassany (EMC)

Antoinette Maassen van den Brink (EMC)

Lisanne Rens (TU Delft)



1 Samenvatting

Achtergrond: Migraine is een veel voorkomende hoofdpijnaandoening waar neuropeptiden een belangrijke rol lijken te spelen. Dit onderzoek richt zich op het begrijpen van de invloed van zenuwen en gladde spiercellen op de bloeddoorstroming bij vrouwen met en zonder migraine. Hiervoor worden LSCI en LDPI metingen getransformeerd met een Fourier transformatie.

Doel: Het doel van dit onderzoek is om verschillen te identificeren in de invloed van zenuwen en gladde spiercellen op de bloeddoorstroming tussen vrouwen met en zonder migraine.

Methode: LSCI metingen van de VASCULAR studie worden gebruikt. Fourier analyse wordt toegepast om de invloed van zenuwen en gladde spiercellen te vinden in verschillende fasen: baseline, piek en plateau. Vergelijkingen worden gemaakt tussen vrouwen met migraine (met en zonder aura) en controlepersonen zonder migraine.

Resultaten: In de baseline fase zijn minimale verschillen in de invloed van de zenuwen en de gladde spiercellen gevonden tussen vrouwen met en zonder migraine. Tijdens de piek fase lijkt er een verhoogde invloed van de zenuwen en de gladde spiercellen op de bloeddoorstroming bij vrouwen zonder migraine.

Conclusie: In ons onderzoek zijn geen evidente verschillen gevonden. Wel lijken er enkele trends in de data te zitten. Verdere studies zijn nodig om deze bevindingen te bevestigen en uit te breiden.

Inhoudsopgave

1	Samenvatting	1
2	Introductie	4
3	Achtergrond	6
3.1	Introductie	6
3.2	LSCI en LDPI	6
3.2.1	LSCI	6
3.2.2	LDPI	6
3.3	CGRP	7
3.4	Fourier transformatie	8
3.5	Frequentie spectrum	8
3.5.1	Frequentie neuropeptiden en CGRP	10
3.6	Relevante onderzoeken	10
4	Methode	11
4.1	VASCULAR-studie	11
4.2	LDPI data	13
4.3	LSCI data	14
4.4	Fourier analyse	15
4.5	Analyse van de getransformeerde data	15
4.6	Migraine met aura	16
5	Resultaten	17
5.1	Vier voorbeelden van gevonden Fourier spectra	17
5.2	Oppervlakte onder de grafiek tegenover de hoogste piek	19
5.3	Invloed van de zenuwen	20
5.4	Invloed van de gladde spiercellen	22
5.5	Migraine met en zonder aura	24
5.6	ROI 3 tegenover ROI 2	25
6	Discussie	26
6.1	Belangrijkste bevindingen	26
6.2	Limitaties en sterke punten	27
6.3	Aanbevelingen voor vervolgonderzoek	28
7	Conclusie	28
A	Appendix resultaten	32
A.1	Boxplots voor de invloed van de zenuwen	32

A.1.1	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3	32
A.1.2	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2	33
A.1.3	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3	34
A.1.4	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2	35
A.2	Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen	36
A.2.1	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3	36
A.2.2	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2	37
A.2.3	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3	38
A.2.4	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2	39
A.3	Boxplots voor de invloed van de zenuwen	40
A.3.1	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3	40
A.3.2	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2	41
A.3.3	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3	42
A.3.4	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2	43
A.4	Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen	44
A.4.1	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3	44
A.4.2	Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2	45
A.4.3	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3	46
A.4.4	Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2	47
B	Appendix Python code	48
B.1	Algemene code	48
B.2	Python code voorbeeld 1	49
B.3	Python code voorbeeld 2	54

2 Introductie

Migraine is een veel voorkomende hoofdpijnaandoening. Vooral onder vrouwen komt het vaak voor (1). Er wordt op dit moment nog veel onderzoek gedaan naar de oorzaak van migraine en een mogelijke behandeling tegen migraine. Neuropeptiden lijken een belangrijke rol te spelen bij migraine, vooral de neuropeptide Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) komt duidelijk naar voren (2).

Ook de gevolgen van migraine worden nog onderzocht. Zo wordt nog gekeken naar de connectie tussen migraine en hart- en vaatziekten. Verkalking van de grote bloedvaten in het lichaam geeft een hoog risico op hart- en vaatziekten. Uit onderzoek is gebleken dat vrouwen met migraine minder last hebben van verkalking van de grote bloedvaten, echter hebben vrouwen met migraine juist een verhoogd risico op hart- en vaatziekten(3). Dit geeft een tegenstrijdige uitkomst, waardoor de connectie tussen migraine en hart- en vaatziekten verder onderzocht moet worden.

In de VASCULAR-studie in het Erasmus medisch centrum wordt onderzoek gedaan naar vrouwen met en zonder migraine. Waar specifiek naar de relatie tussen migraine en hart- en vaatziekten gekeken wordt. Omdat deze relatie nog niet gevonden is in de grote bloedvaten, wordt in deze studie naar de kleine bloedvaten in de huid gekeken. In de VASCULAR-studie wordt gebruik gemaakt van Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI) en Laser Doppler Perfusion Imaging (LDPI) om bloeddoorstroming in de kleine bloedvaten in de onderarm vast te leggen. Er wordt onderscheid gemaakt in 3 verschillende regio's op de onderarm. Een controle regio waar niets mee is gedaan, een regio waar Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA) crème aangebracht is op de huid en een regio waar nitric oxide (NO) afgifte geremd wordt. Na deze voorbereidingen wordt de huid verwarmd om de verwijding van de kleine bloedvaten te stimuleren. In de metingen hiervan is dan onderscheid gemaakt tussen een baseline fase, voor de verwarming. Een piek fase, die begint na het verwarmen van de huid. En tot slot een plateau fase waar na de piek een evenwicht gevonden wordt. In deze fase wordt de huid nog steeds verwarmd.

In ons onderzoek zullen we de data uit de VASCULAR-studie met een Fourier analyse transformeren. De originele data laten de bloeddoorstroming als functie van tijd zien. De Fourier getransformeerde data laat een frequentiespectrum zien, welke ontstaat uit het opsplitsen van de originele data in afzonderlijke sinus en cosinus functies. Vervolgens moeten de frequenties die uit deze Fourier analyse volgen gekoppeld worden aan biologische processen in het lichaam.

Het doel van onze studie is het onderzoeken hoe zenuwen en gladde spiercellen de bloeddoorstroming beïnvloeden bij vrouwen met migraine in vergelijking met vrouwen zonder migraine. Hiertoe zullen de volgende vragen beantwoord worden:

- Bestaat er in één van de fasen (baseline, piek of plateau) een verschil in de invloed van zenuwen, middels neuropeptiden zoals CGRP, op de bloeddoorstroming bij vrouwen met migraine in vergelijking met vrouwen zonder migraine?
- Bestaat er in één van de fasen (baseline, piek of plateau) een verschil in de invloed van gladde spiercellen, als gevolg van neuropeptiden zoals CGRP, op de bloeddoorstroming bij vrouwen met migraine in vergelijking met vrouwen zonder migraine?
- Geeft het splitsen van migraine in migraine met en zonder aura andere inzichten in de 2 voorgaande vragen?
- Geeft de regio waar EMLA crème is aangebracht andere inzichten in de 2 voorgaande vragen dan de controle regio?

Wanneer de invloed van de zenuwen beter zichtbaar is kan in vervolgonderzoek gezocht worden welke rol de neuropeptiden spelen in de relatie tussen migraine en hart- en vaatziekten.

3 Achtergrond

3.1 Introductie

In de volgende paragrafen zal eerst uitgelegd worden hoe de LSCI en LDPI apparaten werken en hoe de data die hieruit komt eruit ziet. Vervolgens wordt besproken wat de stof CGRP is en welke rol deze stof speelt bij migraine. Dan zal de basis van de Fourier transformatie uitgelegd worden. Daarna zal verteld worden wat er tot nu toe bekend is over het frequentiespectrum en wat hieruit gevonden kan worden. Tot slot zal specifiek ingegaan worden op de frequenties waar informatie over de neuropeptiden, waaronder CGRP, gevonden kan worden.

3.2 LSCI en LDPI

Zowel LSCI als LDPI zijn niet-invasieve beeldvorming technieken die worden gebruikt om de bloeddoorstroming in weefsels te meten. Deze methoden worden veelal gebruikt voor onderzoek op het gebied van microcirculatie, waarin gekeken kan worden naar de kleine bloedvaten van het lichaam. (4)

3.2.1 LSCI

LSCI maakt gebruik van een infrarood laser die op het weefsel schijnt. Dit licht wordt verstrooid door bewegende deeltjes, zoals bloedcellen. Een camera maakt vervolgens foto's van dit verstrooide licht om zo een spikkel patroon te vormen. Door dit over langere tijd te doen, kunnen de veranderingen in dit spikkel patroon worden geanalyseerd om zo de bloeddoorstroming te vinden in een bepaald weefsel. (4) De gevonden bloeddoorstroming wordt weergegeven in een grafiek. In de grafiek is de data gegenereerd door dit LSCI apparaat afgebeeld. Dankzij onderzoek (5) is het nu mogelijk om heel veel van deze spikkel beelden snel achter elkaar te maken. Daardoor kan LSCI fijnere details vastleggen, dus is een hogere resolutie mogelijk. (4) Echter blijkt LSCI gevoelig voor ruis door bewegingen van patiënten doordat deze direct de plaats van het verstrooide licht meet op elk moment en hier de data op baseert. In figuur 5 is een LSCI apparaat van Perimed te zien, in de VASCULAR-studie is een vergelijkbaar LSCI apparaat gebruikt.

3.2.2 LDPI

Ook LDPI maakt gebruik van een laser met infrarood licht die verstrooid wordt door de bewegende cellen in een bloedvat. Een LDPI apparaat lijkt aan de buitenkant dan ook veel op een LSCI apparaat. Echter LDPI maakt gebruik van het Doppler effect om aan de hand van het opgevangen verstrooide licht de snelheid van de cellen in een bloedvat te schatten en aan de hand hiervan de bloeddoorstroming te



Figuur 1: LSCI apparaat van Perimed

berekenen(4)(6). LDPI maakt veel minder snel metingen achter elkaar dan LSCI, waardoor er in dezelfde tijd minder data gegenereerd wordt. Hierdoor kan LDPI de snelle veranderingen in de bloeddoorstroming niet goed waarnemen. Ook is hierdoor de resolutie lager van de LDPI, wat betekent dat er minder details zichtbaar zijn.(7) Doordat LDPI kijkt naar de Doppler verschuiving van het licht en hiermee de snelheid van de cellen bepaalt, is het minder gevoelig voor kleine bewegingen van de patiënt (4).

3.3 CGRP

CGRP is een neuropeptide die een grote rol speelt op het gebied van vasculaire regulatie. Deze peptide is aanwezig in het zenuwstelsel en wordt door zenuwvezels uitgescheiden. Wanneer CGRP vrijkomt, bindt het zich aan CGRP-receptoren op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Dit resulteert in ontspanning in de bloedvaten en veroorzaakt hierdoor een verhoogde bloeddoorstroming.

Verder is gevonden dat CGRP betrokken is bij pathofysiologie van migraine. In het onderzoek (2) is gevonden dat er bij mensen met migraine tijdens een migraineaanval veel CGRP wordt vrij gegeven, waardoor de bloed stroom heel hoog wordt, wat hoofdpijn veroorzaakt. Sommige mensen hebben naast hoofdpijn ook last van vlekken in het gezichtsveld, tintelingen in hun handen of hebben moeite met spreken. Dit wordt migraine met aura genoemd. Bij mensen met migraine met aura is de hoeveelheid CGRP dat wordt vrij gegeven nog hoger. Hierom zijn er inmiddels veel studies bezig met het vinden van behandelingen tegen migraine aan de hand van CGRP (2). Ook buiten een migraineaanval om is gebleken dat mensen met migraine een hogere concentratie CGRP hebben dan mensen zonder migraine(1).

3.4 Fourier transformatie

Uit de data afkomstig van de LSCI en LDPI metingen kan niet direct de invloed van CGRP op deze data gevonden worden. Om deze invloed wel te kunnen vinden, wordt een Fourier transformatie uitgevoerd om zo van het tijdsdomein naar een frequentiedomein te gaan. Hier zijn de individuele frequenties, die een rol spelen in de opbouw van de data, te zien. Deze frequenties worden uitgedrukt in Hz, wat aangeeft hoe snel een periodieke gebeurtenis zich per seconde herhaalt. Bijvoorbeeld een hartslag van 60 hartslagen per minuut, dus 1 per seconde, geeft een frequentie van 1 Hz. Een Fourier serie beschrijft deze periodieke gebeurtenissen als functie van sinussen en cosinussen op de volgende manier:(4)

$$f(t) = a_0 + \sum_{\omega=1}^{\infty} [a_{\omega} \cos(\omega t) + b_{\omega} \sin(\omega t)]$$

Hierin is ω de hoekfrequentie en zijn a_0 , a_{ω} en b_{ω} de Fourier coëfficiënten.

Omdat wij telkens losse beelden hebben en niet een constante meting, moeten wij gebruik maken van de discrete Fourier transformatie, gegeven door:(4)

$$F_{\omega} = \sum_{n=0}^{N-1} f(n) e^{\frac{2\pi i \omega n}{N}}$$

In de praktijk wordt vaak de snelle Fourier transformatie gebruikt, omdat deze het aantal berekeningen voor de discrete Fourier transformatie sterk verminderd (6).

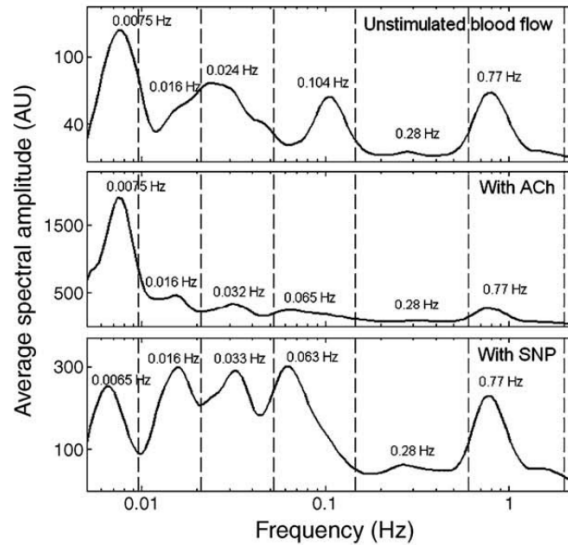
Uit deze Fourier transformatie komt een frequentie spectrum met als maximum frequentie de helft van de snelheid waarmee de beelden van de data zijn gevonden. De snelheid waarmee beelden gevonden worden, kan uitgedrukt worden met het aantal metingen per seconde, in Hz. Dit volgt uit de Nyquist-Shannon Sampling Theorem. (6)

3.5 Frequentie spectrum

Wanneer een Fourier transformatie is toegepast, geeft dit dus een frequentie spectrum. Een voorbeeld van 3 verschillende frequentiespectra na een Fourier transformatie zijn te zien in figuur 2.

Om hier nuttige informatie uit te kunnen halen, moeten we weten wat de verschillende frequenties inhouden. Uit verschillende onderzoeken (9)(10)(8)(11)(12)(13)(14) komen de volgende 5 frequentiedomeinen met de biologische systemen waaruit deze frequenties ontstaan. Welke ook aangegeven staan in figuur 2

- 0.6-1.6 Hz, de frequenties in dit domein worden veroorzaakt door de hartslag van de patiënt. Wanneer er bijvoorbeeld een frequentie piek rond 1 Hz zit dan



Figuur 2: Verschillende frequentiespectra na een Fourier transformatie (8)

betekent dit dat de patiënt een gemiddelde hartslag van 1 per seconde en dus 60 per minuut heeft. De hartslag kan specifieker gevonden worden wanneer er naar een kortere tijd gekeken wordt, omdat de hartslag voortdurend verandert. Door dan naar een langere periode te kijken zal de frequentiepiek voor de hartslag minder hoog en breder worden. (8)

- 0.145-0.6 Hz correspondeert met de ademhalingsfrequentie, wat bevestigt dat de ademhaling langzamer is dan de hartslag. (8)
- 0.052-0.145 Hz, deze frequenties worden veroorzaakt door de gladde spiercellen in de wanden van de bloedvaten. Deze spieren zorgen voor het samentrekken of ontspannen van de bloedvaten om zo de bloeddruk te reguleren. (12)(13)
- 0.021-0.052 Hz hoort bij de invloed die de zenuwen hebben op de bloeddoorstroming. Dit doen de zenuwen doordat ze invloed hebben op vaatverwijding en vernauwing, maar ook door het reguleren van hormonen en neuropeptiden die vervolgens ook invloed hebben op de bloeddoorstroming. (14)(2)
- 0.0095-0.021 Hz gaat over de invloed van het endotheel, de binnenste laag van het bloedvat, die verschillende stoffen zoals stikstofoxide (NO) reguleert. Het volgende nog lagere frequentiedomein gaat ook over de invloed van het endotheel, maar er is onderscheid gemaakt tussen wel of geen invloed van NO. Zo gaat dit domein over de invloed van het endotheel wat NO afhankelijk is. (13)(8)

- 0.005-0.0095 Hz gaat ook over de invloed van het endotheel, maar nu alleen over de invloed van het endotheel wat niet afhankelijk van NO is. (8)

3.5.1 Frequentie neuropeptiden en CGRP

Voor de stof CGRP is nog geen specifiek frequentiedomein gevonden, maar volgens onderzoek (2) is CGRP het krachtigste dilatatormiddel, wat betekent dat CGRP de sterkste invloed heeft op de bloeddoorstroming vanuit de zenuwen. Naast CGRP worden vanuit de zenuwen meerdere neuropeptiden vrijgegeven die ook invloed hebben op de gevonden frequentie in het frequentiedomein van de zenuwen. In ons onderzoek wordt gebruik gemaakt van EMLA crème, dit is een crème die de werking van de zenuwen remt. Dit wordt vaak gebruikt als lokale verdoving voor bijvoorbeeld het inbrengen van een naald. Omdat EMLA crème dus invloed heeft op de volledige zenuwen en niet alleen op CGRP kan alleen naar de frequentie van alle neuropeptiden, die door de zenuwen vrijgegeven worden, gekeken worden. Echter geeft dit wel beeld van CGRP, omdat dit veel invloed heeft binnen de neuropeptiden. Daarnaast werkt CGRP op de gladde spiercellen in de bloedvaten waardoor ook daar de invloed van CGRP meetbaar zou kunnen zijn. Om een frequentiedomein te vinden voor CGRP kan dus gekeken worden naar de frequentie 0.021-0.052 Hz wat de invloed van de zenuwen laat zien, waar CGRP dus het grootste aandeel in levert. Verder kan ook naar de frequentie 0.052-0.145 Hz gekeken worden, omdat CGRP hier ook invloed op heeft.

3.6 Relevante onderzoeken

Hier zullen wij enkele voor ons relevante onderzoeken bespreken welke voorafgaand aan ons onderzoek zijn gedaan.

Als eerste is onderzoek (15) de voorloper van ons onderzoek. In (15) is gekeken naar een manier voor het vinden van een frequentie spectrum. Daarna is onderzoek gedaan naar de interpretatie van het frequentie spectrum, waarna is ingezoomd op NO en de neuropeptide EDHF. Onderzoek (15), heeft in ons onderzoek een basis gelegd, waardoor gericht onderzoek gedaan kan worden.

Voor het koppelen van de frequenties uit een Fourier transformatie aan de juiste biologische processen is al veelvuldig onderzoek gedaan. Zo is onderzoek (12) één van de eerste die de frequenties opdeelt. Hierna zijn meerdere onderzoeken geweest die één of meerdere frequentiedomeinen verder onderzoeken, zoals onderzoeken (9) (8) (13) (14). Verder worden de frequentiedomeinen vaak bevestigd in onderzoeken waar deze domeinen gebruikt worden. Zoals in de publicaties (10) (11) (6) (4).

4 Methode

In dit hoofdstuk zal de werkwijze van de VASCULAR-studie van het Erasmus medisch centrum besproken worden. Vervolgens wordt de data uit de LSCI en LDPI metingen van de VASCULAR-studie bekeken. Dan zal beschreven worden hoe op deze data een Fourier transformatie uitgevoerd wordt. Ook wordt gekeken hoe de getransformeerde data vergeleken kan worden om het doel van dit onderzoek te bereiken.

4.1 VASCULAR-studie

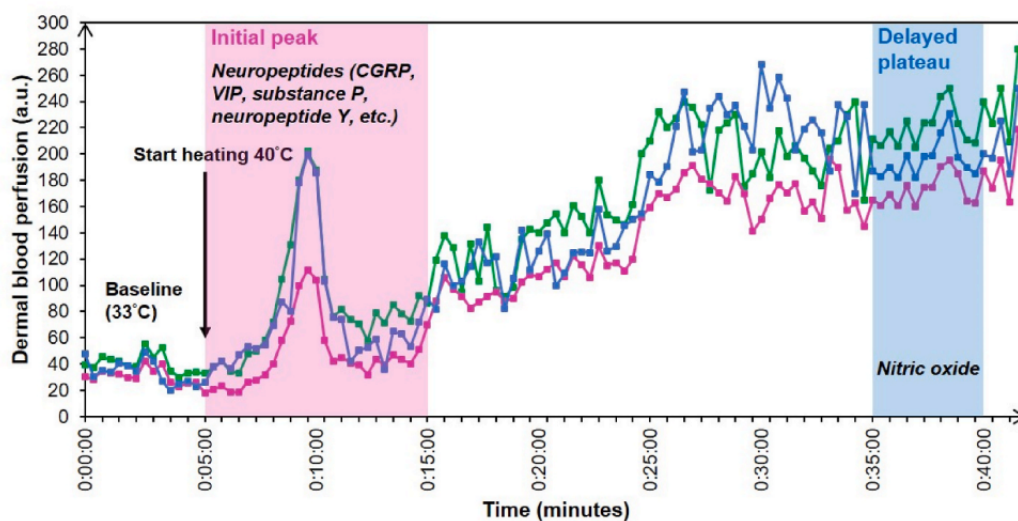
In de VASCULAR-studie van het Erasmus medisch centrum zijn een LSCI en een LDPI apparaat gebruikt om de bloeddoorstroming in de kleine bloedvaten in de onderarm te meten. Dit is gedaan bij 53 vrouwen, waarvan 29 met migraine en 24 zonder migraine. De vrouwen die aan dit onderzoek deelnamen, waren tussen de 40 en 60 jaar oud en moesten, naast de eventuele migraine, gezond zijn. Mensen met hart- en vaatziekten, rokers, enzovoort werden hierom niet toegelaten tot dit onderzoek (16).

Tijdens de metingen met zowel de LDPI en de LSCI is op eenzelfde wijze de data verkregen. Er wordt op de onderarm gemeten, waar voorafgaand aan de metingen 3 regio's worden voorbereid:

- Regio 1, Region of interest 1 (ROI1). Hier wordt NO geremd door het gebruik van L-NMMA wat door middel van iontoforese de huid indringt. Iontoforese maakt gebruik van elektrische stroom om de huid te stimuleren de L-NMMA op te nemen. De L-NMMA zorgt voor de remming van de stof NO.
- Regio 2, (ROI2). In deze regio wordt EMLA crème op de huid aangebracht. EMLA crème is een verdovend middel, wat de werking van de zenuwen remt. Hierdoor worden door de zenuwen geen neuropeptiden, zoals CGRP, meer afgegeven aan het bloed. EMLA crème wordt vaak gebruikt om bijvoorbeeld de huid te verdoven voor het inbrengen van een naald.
- Regio 3, (ROI3). Dit is de controle regio. Hier wordt niets met de huid gedaan voor het onderzoek.

In figuur 3 zijn de bloeddoorstroming in de drie regio's (ROI 1, ROI 2 en ROI 3) te zien, waarbij de invloed van EMLA crème duidelijk is. In het roze vlak is te zien dat de roze lijn, onder invloed van EMLA crème, een stuk lager ligt. Doordat de zenuwen geen neuropeptiden vrijgeven worden de bloedvaten minder gestimuleerd om te verwijden, waardoor de bloeddoorstroming minder stijgt.

Vervolgens wordt tijdens de metingen met LDPI en LSCI de huid op alle drie de



Figuur 3: Een voorbeeld van een meting waarbij de groene lijn ROI3, de roze lijn ROI2 en de blauwe lijn ROI1 is. (16)

regio's verwarmd tot $40^{\circ}C$. Dit zal na 5 minuten starten. Na enige tijd, ongeveer 3 minuten, is de huid $40^{\circ}C$. De rest van de meting wordt de huid op $40^{\circ}C$ gehouden. Zie figuur 3 waarin zichtbaar is dat tijdens de baseline fase de temperatuur $33^{\circ}C$ is en dat na 5 minuten gestart wordt met verwarmen. Het verwarmen van de huid zorgt voor verwijding van de bloedvaten, waardoor de bloeddoorstroming hoger wordt. Zoals zichtbaar in figuur 3 wordt de bloeddoorstroming vanaf de start van het verwarmen groter. Door dit proces zijn 3 fasen te onderscheiden in de data.

- Baseline fase, deze fase is aan het begin van de meting. Dit is nog voor het verwarmen van de huid.
- Piek fase, deze fase begint wanneer de huid verwarmd wordt. Door het verwarmen stijgt de bloeddoorstroming tot een piek. Na het bereiken van de piek neemt de bloeddoorstroming weer langzaam af. Dan eindigt ook de piek fase.
- Plateau fase, na de piek zal de bloeddoorstroming na enige tijd stabiliseren. Zodra een stabiele bloeddoorstroming is bereikt, start de plateau fase, welke voor ongeveer 5 minuten gemeten wordt.

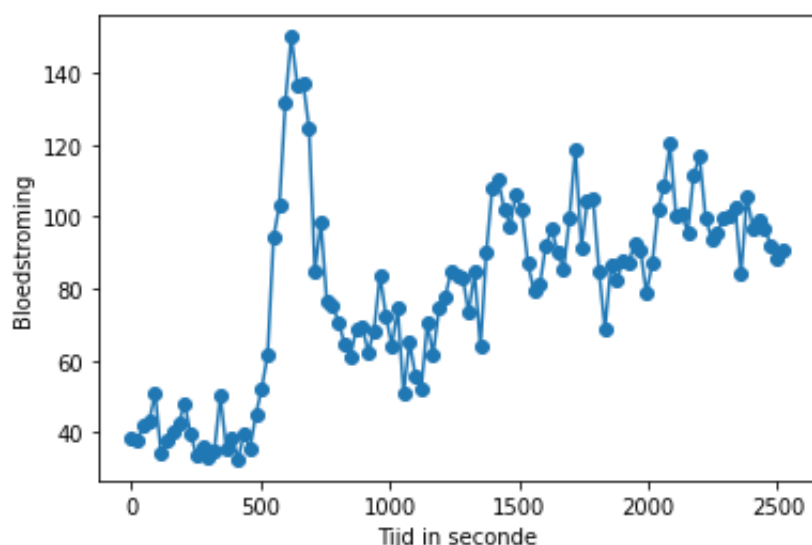
Deze fasen zijn in figuur 3 zichtbaar, waar het gedeelte voor het verwarmen de baseline is. Het roze kader laat de piek fase zien en het blauwe kader laat de plateau fase zien.

De data die uit de LDPI en LSCI metingen komen, zijn telkens een bloeddoorstro-

ming als functie van de tijd. In de volgende paragrafen wordt deze data verder besproken.

4.2 LDPI data

Een voorbeeld van de gemeten LDPI data is zichtbaar in figuur 4. Hierin is de bloeddoorstroming als functie van de tijd in seconde afgebeeld. Elk gemeten datapunt is als punt op de lijn weergegeven.



Figuur 4: LDPI meting van ROI3

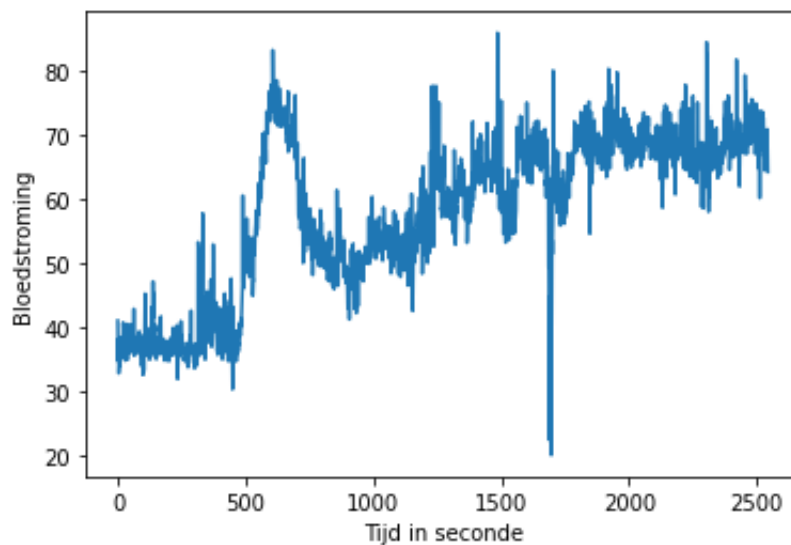
In figuur 4 zijn de verschillende fasen goed zichtbaar. De baseline is het eerste gedeelte van de meting tot 370 seconde, 370 seconde is het moment dat de huid is verwarmd tot $40^{\circ}C$. Vanaf het moment dat de huid $40^{\circ}C$ is, begint de piek fase. De piek fase in figuur 4 duidelijk te zien en duurt tot 960 seconde. Dit is niet gelijk het moment dat de plateau fase begint. Eerst wordt gewacht tot de bloeddoorstroming stabiliseert, wat rond 2170 seconde is. Dit is de start van de plateau fase welke tot het eind aanhoudt.

Wanneer gekeken wordt naar het aantal datapunten, die gegenereerd zijn in de LDPI meting, in de totale tijd van de meting zijn dit er 111 in 2519 seconde. Dit is dus ongeveer 23 seconde per meting, wat neerkomt op een metingssnelheid van 0,044 Hz. Ofwel 0,044 meting per seconde. Volgens de Nyquist-Shannon Sampling Theorem kunnen nu met een Fourier analyse alleen frequenties onder de 0,022 Hz betrouwbaar gevonden worden. Hierom kan de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming,

welke een frequentie geeft tussen 0,021 en 0,052 Hz, niet betrouwbaar bekeken worden. Om deze reden zullen de LDPI metingen niet verder meegenomen worden in dit onderzoek.

4.3 LSCI data

Er zijn 53 patiënten waarbij een LSCI meting gedaan is. Een voorbeeld van een LSCI meting is afgebeeld in figuur 5, waarin de bloeddoorstroming als functie van de tijd te zien is. In figuur 5 zijn de individuele datapunten niet gemarkeerd, omdat hier veel meer datapunten zijn, wat een erg onduidelijke afbeelding zou geven. In



Figuur 5: LSCI meting van ROI3

figuur 5 zijn opnieuw de verschillende fasen goed zichtbaar. De baseline fase loopt hier van 111 seconde tot 411 seconde, de piek fase begint dan gelijk vanaf 411 seconde en loopt tot 1011 seconde. Hier is dan ook duidelijk te zien dat de grafiek stopt met verder dalen en dat dus de piek voorbij is. Na enige tijd begint de plateau fase op 2211 seconde, welke eindigt op 2511 seconde.

Tijdens deze meting zijn 2544 beelden gemaakt in 2544 seconde, wat dus neerkomt op 1 datapunt per seconde. Dit komt overeen met een metingssnelheid van 1 Hz. Volgens de Nyquist-Shannon Sampling Theorem kunnen frequenties tot maximaal 0,5 Hz betrouwbaar gevonden worden met een Fourier transformatie. Dit betekent dat de invloed van zenuwen op de bloeddoorstroming, welke gegeven wordt door frequenties tussen 0,021 en 0,052 Hz, betrouwbaar geanalyseerd kan worden.

4.4 Fourier analyse

De Fourier analyse op de LSCI metingen zal uitgevoerd worden met de `fft` functie in python. Dit zal gedaan worden voor alle fasen afzonderlijk, omdat de bloeddoorstroming sterk verschilt tussen verschillende fasen. Deze verschillen ontstaan door biologische processen in het lichaam, waarvan wij de rol van de neuropeptiden in kaart willen brengen. Door afzonderlijk naar de verschillende fasen te kijken kan de invloed van de neuropeptiden, waaronder CGRP, in alle drie de fasen gevonden worden. Omdat de neuropeptiden vrijgegeven worden door de zenuwen en vervolgens de gladde spiercellen aansturen, zal naar deze twee invloeden apart gekeken worden. Daarnaast wordt zowel ROI 2 als ROI 3 getransformeerd. Dit geeft dus 12 Fourier transformaties per patiënt.

4.5 Analyse van de getransformeerde data

Na de Fourier transformatie willen we de invloed van de zenuwen en de gladde spiercellen op de bloeddoorstroming van de kleine bloedvaten bij mensen met en zonder migraine vergelijken. Dit kunnen we doen voor de verschillende regio's en voor de verschillende fasen. In ROI 1 wordt de afgifte van NO geremd. Deze stof komt vanuit het endotheel, waardoor deze regio geen relevante informatie laat zien over de invloed van de zenuwen. Er zal steeds 1 van de 2 overgebleven regio's en 1 van de 3 fasen vast gezet worden, om hiervoor dan een vergelijking tussen wel en geen migraine te maken. Op deze manier kunnen 6 verschillende combinaties gemaakt worden van de regio's en fasen, om dus 6 vergelijkingen tussen wel en geen migraine te maken voor de invloed van de zenuwen. Op dezelfde manier kunnen nog 6 vergelijkingen gemaakt worden tussen wel en geen migraine voor de invloed van de gladde spiercellen.

Om de invloed van de zenuwen te vergelijken wordt gekeken naar het Fourier spectrum tussen 0,021 Hz en 0,052 Hz. Voor de invloed van de gladde spiercellen wordt naar het Fourier spectrum tussen 0,052 Hz en 0,145 Hz gekeken. Voor de grafiek van de Fourier transformatie in deze domeinen berekenen we de oppervlakte onder de grafiek. Dit doen we met de python functie `trapz`. Omdat deze oppervlakte telkens 1 waarde geeft, kan dit makkelijk vergeleken worden. Met deze waarden zal in een boxplot wel migraine en geen migraine naast elkaar afgebeeld worden.

Naast de oppervlakte onder de grafiek van het Fourier spectrum zal ook gekeken worden naar de hoogste piek. Hiertoe zal binnen het Fourier domein van 0,021 Hz tot 0,052 Hz en vervolgens in het Fourier domein van 0,052 Hz tot 0,145 Hz, het hoogste punt gezocht worden. Hieruit komt telkens 1 waarde, waardoor deze net als bij de oppervlakte onder de grafiek gemakkelijk vergeleken kan worden. Met deze hoogste pieken kan weer een boxplot gemaakt worden waarin mensen met migraine

vergeleken worden met mensen zonder migraine. Er kunnen opnieuw 12 verschillende boxplots gemaakt worden voor de verschillende regio's en fasen.

4.6 Migraine met aura

De groep van mensen met migraine kan verder opgesplitst worden in mensen met migraine met aura en mensen met migraine zonder aura. Van de mensen met migraine hebben 18 mensen migraine met aura en 11 mensen migraine zonder aura. Door vervolgens dezelfde methode als hierboven te gebruiken kunnen nu boxplots gevonden worden met de drie groepen: geen migraine, migraine zonder aura en migraine met aura. Hiervoor kunnen opnieuw 12 boxplots voor de invloed van de zenuwen en 12 boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen gevonden worden.

5 Resultaten

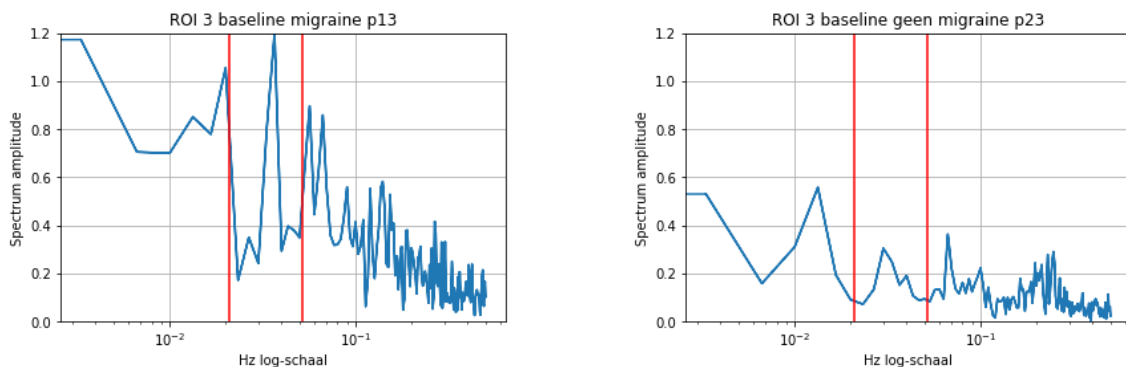
In dit hoofdstuk zullen de resultaten uit ons onderzoek beschreven en afgebeeld worden. Deze resultaten zijn verkregen zoals beschreven in de methode, in sectie 4.5, 4.6 en 4.7. Eerst zal gekeken worden naar twee voorbeelden van Fourier spectra voor de invloed van de zenuwen en twee voorbeelden van Fourier spectra voor de invloed van de gladde spiercellen. Dan zullen kort de metingen: de oppervlakte onder de grafiek en de hoogste piek, besproken worden.

Vervolgens worden de belangrijkste resultaten voor het behalen van het doel van ons onderzoek besproken. Hier zullen eerst de resultaten van de invloed van de zenuwen te zien zijn en daarna de resultaten van de invloed van de gladde spiercellen.

Daarna worden enkele opvallende resultaten van de opsplitsing van migraine in migraine met en zonder aura besproken. Tot slot wordt een vergelijking tussen ROI 2 en ROI 3 gemaakt.

5.1 Vier voorbeelden van gevonden Fourier spectra

In figuur 6 zijn twee voorbeelden van gevonden Fourier spectra afgebeeld, waarin met rood het domein van de invloed van de zenuwen is aangegeven. Er is gekozen voor een logaritmische schaal op de horizontale as, omdat dit het domein voor de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming wat breder maakt. Dit zorgt ervoor dat de informatie in dit domein duidelijk zichtbaar is. In figuur 6a is het Fourier spectrum van een persoon met migraine afgebeeld, in dit spectrum is een duidelijke piek te zien voor de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming. In figuur 6b is het Fourier spectrum te zien van een persoon zonder migraine, waarin ook een piek, maar een veel kleinere, te onderscheiden valt in het domein voor de invloed van de zenuwen.

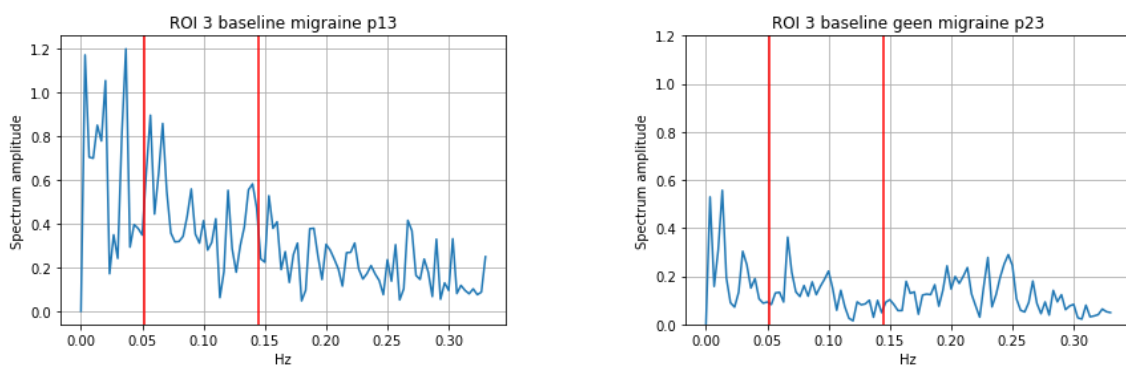


(a) Fourier spectrum voor een persoon met migraine

(b) Fourier spectrum voor een persoon zonder migraine

Figuur 6: Twee Fourier spectra waarin met rood het domein voor de invloed van de zenuwen is aangegeven.

In figuur 7 zijn twee voorbeelden van gevonden Fourier spectra afgebeeld, waarin met rood het domein van de invloed van de gladde spiercellen is aangegeven. Hier is op de horizontale as gekozen voor een lineaire schaal, omdat de informatie in dit domein dan goed in beeld gebracht kan worden. In figuur 7a is het Fourier spectrum van dezelfde persoon als in 6a gegeven. Echter is nu de invloed van de gladde spiercellen op de bloeddoorstroming te zien tussen de rode lijnen. Daarnaast is in figuur 7b het Fourier spectrum van dezelfde persoon als in 6b gegeven. In figuur 7a is de invloed van de gladde spiercellen te zien tussen de rode lijnen.



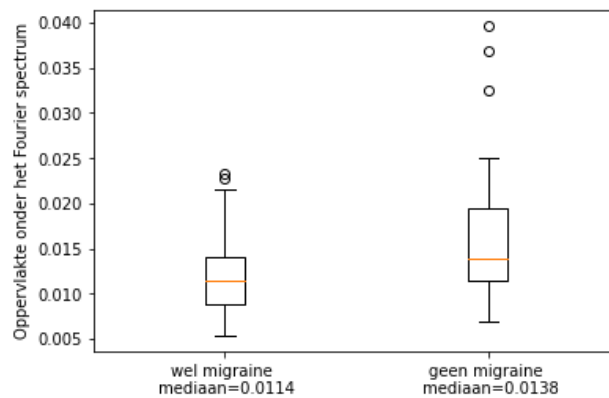
(a) Fourier spectrum voor een persoon met migraine

(b) Fourier spectrum voor een persoon zonder migraine

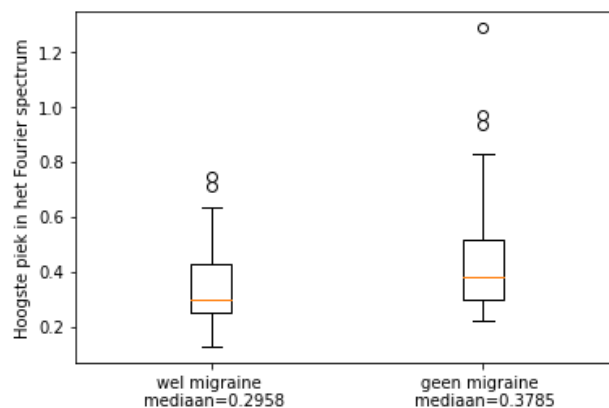
Figuur 7: Twee Fourier spectra waarin met rood het domein voor de invloed van de gladde spiercellen is aangegeven.

5.2 Oppervlakte onder de grafiek tegenover de hoogste piek

Zoals beschreven in de methode in sectie 4.5, 4.6 en 4.7, zijn er 24 boxplots waarvoor de oppervlakte onder het Fourier spectrum gebruikt is. Daarnaast zijn er met dezelfde data 24 boxplots gemaakt door de hoogste piek te gebruiken als uitkomstmaat. Alle 48 boxplots staan in appendix A. In figuur 8 staan twee boxplots over de invloed van de gladde spiercellen in de piek fase van ROI 3. In figuur 8a is de oppervlakte onder het Fourier spectrum als uitkomstmaat gebruikt en in figuur 8b is de hoogste piek in het Fourier spectrum als uitkomstmaat gebruikt. Beide boxplots geven een vergelijkbaar resultaat. Voor de overige boxplots in appendix A geven de verschillende uitkomstmaten ook een eenduidig resultaat. Hierom wordt in de rest van dit hoofdstuk telkens alleen de boxplots waarvoor de oppervlakte onder het Fourier spectrum is gebruikt getoond.



(a) Oppervlakte onder het Fourier spectrum



(b) Hoogste piek in het Fourier spectrum

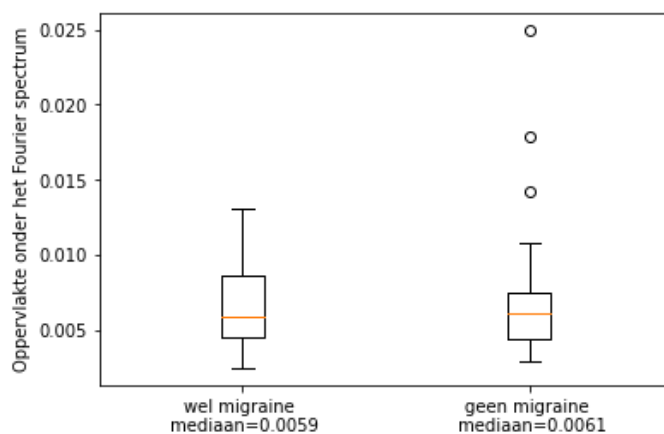
Figuur 8: Boxplots voor de verschillende uitkomstmaten voor de invloed van de gladde spiercellen in de piek fase van ROI 3.

5.3 Invloed van de zenuwen

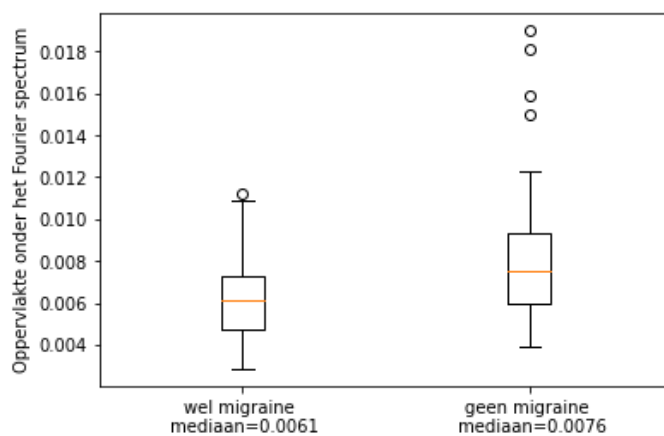
In deze paragraaf worden drie boxplots van ROI 3 afgebeeld waarbij de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming bij mensen met en zonder migraine vergeleken wordt. In appendix A.1 zijn alle boxplots voor de invloed van de zenuwen te zien.

Voor het vinden van de oppervlakte onder de grafiek is een Fourier analyse uitgevoerd op alle 53 personen. Hiervan hebben 29 personen migraine en 24 personen hebben geen migraine. Voor het berekenen van de oppervlakte onder de grafiek van het Fourier spectrum is de Python functie `trapz` gebruikt. In het bepalen van het oppervlak worden alle meetpunten meegenomen. Hierdoor wordt in de berekening van de oppervlakte onder de grafiek exact de lijn van de grafiek gevolgd en geen enkel punt overgeslagen. Dit zorgt voor een hoge nauwkeurigheid in de berekening van de oppervlakte. De gevonden oppervlaktes zijn geplot als boxplots.

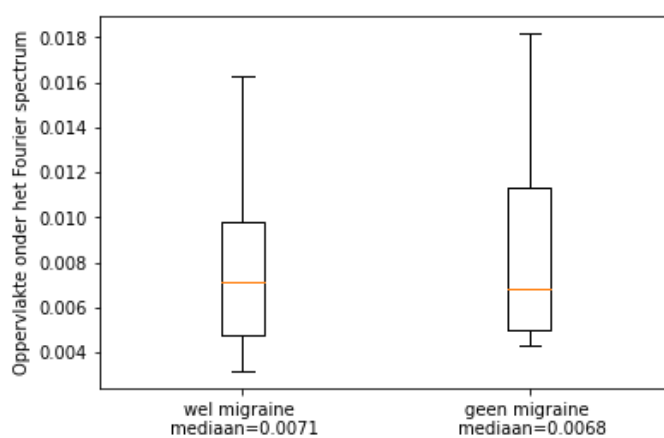
In de boxplots in figuur 9 is telkens voor elke fase een aparte boxplot gemaakt voor de vergelijking tussen de oppervlakte onder de grafiek van het Fourier domein voor de zenuwen, van mensen met en zonder migraine. Hierbij is met een oranje lijn in het midden aangegeven wat de mediaan van de gevonden oppervlakten is. Vervolgens bevat de rechthoek daaromheen 50% van de gevonden oppervlakten. Dit laat dus ook zien of de gevonden oppervlakten dicht bij elkaar liggen of niet. Tot hoever van deze rechthoek de overige gevonden oppervlakten liggen, wordt aangegeven met de zogeheten snorharen. Deze snorharen gaan echter tot maximaal anderhalf keer de grote van de rechthoek. Mochten er dus oppervlakten verder van de rechthoek liggen worden deze aangegeven met een losse punt.



(a) Baseline fase



(b) Piek fase



(c) Plateau fase

Figuur 9: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 3.

In figuur 9a is te zien dat in de baseline fase van ROI 3, de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming bij mensen met en zonder migraine dicht bij elkaar liggen. Dit geldt voor alle baseline fasen in appendix A.1.

In figuur 9b is te zien dat tijdens de piek fase de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming hoger ligt bij mensen zonder migraine dan bij mensen met migraine.

In figuur 9c is de plateau fase afgebeeld waar te zien is dat de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming ongeveer gelijk ligt bij mensen met en zonder migraine. Dit is in alle boxplots van de plateau fase in appendix A.1 hetzelfde.

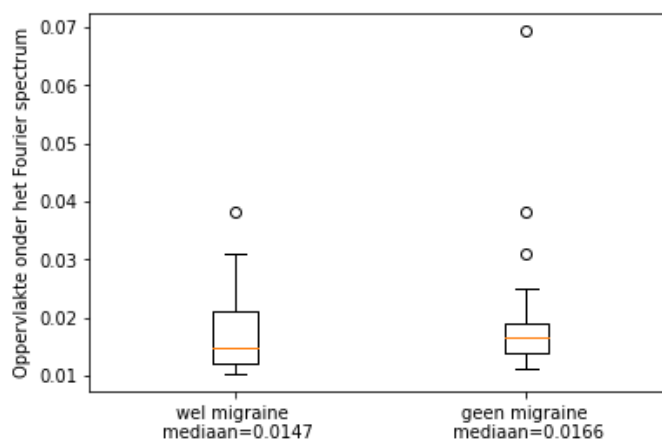
5.4 Invloed van de gladde spiercellen

In de boxplots in figuur 10 is telkens voor elke fase een aparte boxplot gemaakt voor de vergelijking tussen de oppervlakte onder de grafiek van het Fourier domein van de gladde spiercellen, van mensen met en zonder migraine.

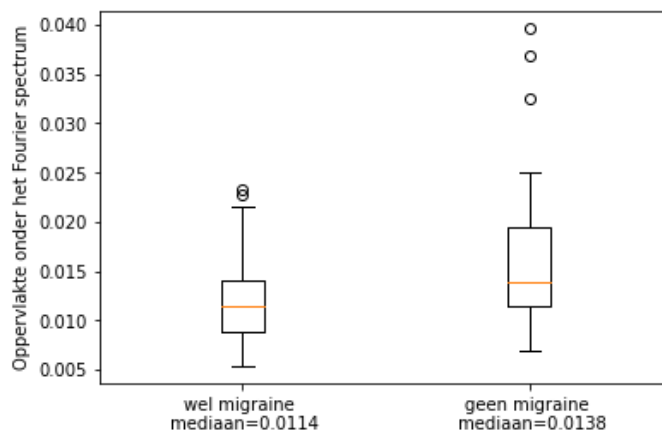
In figuur 10a is te zien dat de invloed van de gladde spiercellen op de bloeddoorstroming voor mensen met en zonder migraine vrijwel gelijk is. In alle baseline fasen van appendix A.2 is ditzelfde resultaat te zien.

In figuur 10b is te zien dat de invloed van de gladde spiercellen in de piek fase hoger is bij mensen zonder migraine dan bij mensen met migraine.

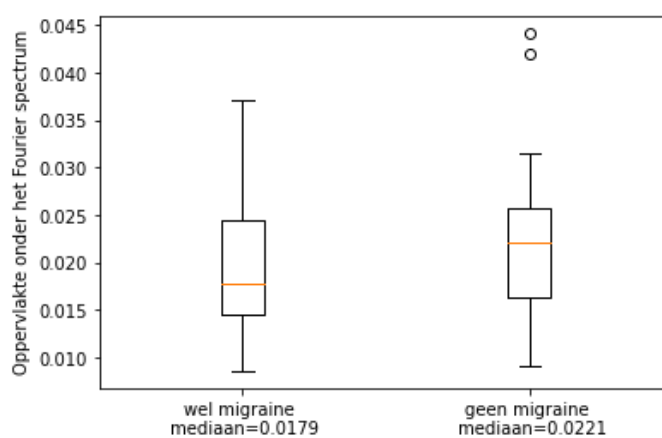
In figuur 10c is te zien dat de invloed van de gladde spiercellen in de plateau fase hoger is bij mensen zonder migraine dan bij mensen met migraine.



(a) Baseline fase



(b) Piek fase



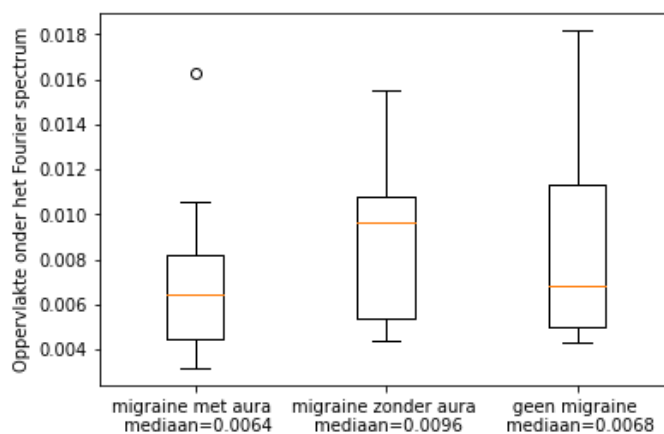
(c) Plateau fase

Figuur 10: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 3.

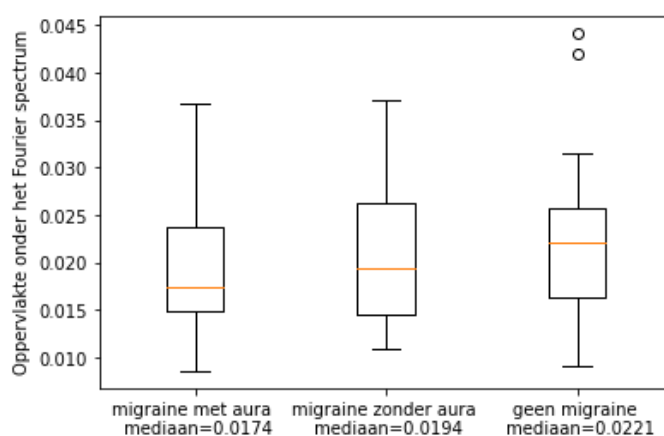
5.5 Migraine met en zonder aura

In deze paragraaf zijn twee boxplots afgebeeld waarbij onderscheid gemaakt is tussen mensen zonder migraine, mensen met migraine zonder aura en mensen met migraine met aura. Er is gekozen alleen twee opvallende resultaten te laten zien. Alle boxplots waarin migraine is opgesplitst in met en zonder aura zijn te zien in appendix A.3 en A.4. In figuur 11 zijn twee boxplots te zien van de plateau fase van ROI 3. Figuur 11a laat de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming zien. Opvallend is dat de mediaan van migraine zonder aura duidelijk hoger ligt dan de andere twee.

In figuur 11b is de invloed van de gladde spiercellen op de bloeddoorstroming weer gegeven. Hierin ligt de mediaan van mensen zonder migraine het hoogst gevolgd door mensen met migraine zonder aura en daarna door mensen met migraine met aura.



(a) Invloed van de zenuwen

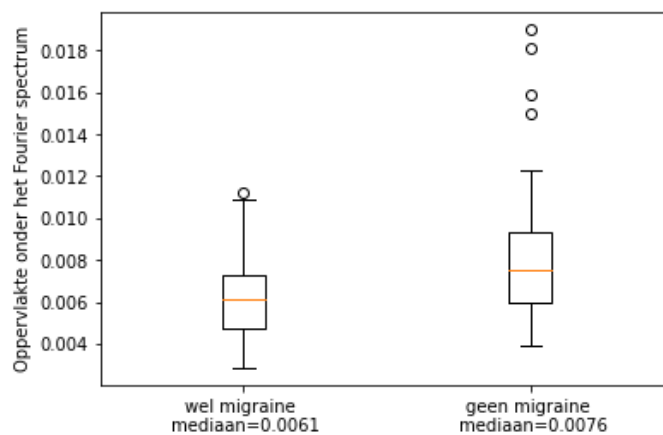


(b) Invloed van de gladde spiercellen

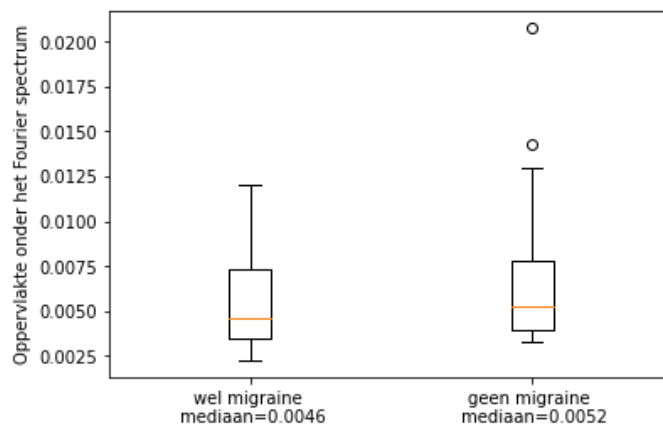
Figuur 11: Boxplots voor de plateau fase van ROI 3.

5.6 ROI 3 tegenover ROI 2

In figuur 12 zijn twee boxplots voor de invloed van de zenuwen op de bloeddoorstroming, in de piek fase. Waar figuur 12a ROI 3 weergeeft en figuur 12b ROI 2 laat zien. In deze boxplots is te zien dat in ROI 3 de mediaan van de groep mensen zonder migraine hoger ligt. Terwijl de mediaan van de groep mensen zonder migraine in ROI 2 bijna gelijk ligt met de mensen met migraine. Deze verandering lijkt in elke piek fase in appendix A voor te komen wanneer ROI 2 en ROI 3 vergeleken worden.



(a) Piek fase in ROI 3



(b) Piek fase in ROI 2

Figuur 12: Boxplots voor de invloed van de zenuwen.

6 Discussie

Deze studie richtte zich op de Fourier analyse van de bloeddoorstroming in de kleine bloedvaten bij vrouwen met en zonder migraine. Door naar het frequentiedomein voor de zenuwen en het frequentiedomein voor de gladde spiercellen te kijken, zijn de invloed van deze organen op de bloeddoorstroming vergeleken bij mensen met en zonder migraine. De belangrijkste uitkomstmaten zijn de oppervlakte onder de Fourier curve en de hoogste piek van het Fourier spectrum, in het domein waar naar gekeken werd. De belangrijkste bevindingen en implicaties van dit onderzoek worden hieronder besproken, samen met aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

6.1 Belangrijkste bevindingen

Op het oog zijn in de resultaten geen evidente verschillen op te merken. Dit is anders dan wij hadden verwacht vanuit de literatuur. We hadden verwacht dat de invloed van de zenuwen of van de gladde spiercellen bij mensen met migraine hoger zou liggen dan bij mensen zonder migraine. Wel lijken er enkele trends te zitten in de data, waar verder onderzoek naar gedaan kan worden. Welke trends er lijken te zijn en een mogelijke verklaring hiervoor zal hier besproken worden.

Zoals beschreven in sectie 5.3 en te zien is in appendix A, zijn er geen grote verschillen wanneer de oppervlakte onder de grafiek gebruikt wordt, in vergelijking met het gebruik van de hoogste piek. De eenduidigheid van de verschillende methoden geeft aan dat beide methoden een betrouwbaar resultaat geven op de data die gebruikt is in ons onderzoek. Wij hebben in de resultaten gekozen de oppervlakte onder de grafiek als beste uitkomstmaat te gebruiken, omdat deze methode minder gevoelig is voor uitschieters. In onderzoek (16) wordt ook de oppervlakte onder de grafiek als uitkomstmaat gebruikt, wat mooi aansluit bij onze keuze voor dezelfde uitkomstmaat.

In de boxplots over de invloed van de zenuwen is in de baseline fase en de plateau fase minimaal verschil tussen mensen met en zonder migraine. In de piek fase ligt de mediaan voor de invloed van de zenuwen bij mensen zonder migraine hoger dan bij mensen met migraine. Dit ligt niet in de lijn van verwachting, omdat de absolute CGRP levels in het bloed bij mensen met migraine juist hoger liggen (1). In ons onderzoek zijn de absolute levels van CGRP in het bloed niet gemeten, maar is naar de activiteit van neuropeptiden in de kleine bloedvaten gekeken. Ons resultaat kan erop duiden dat de receptoren voor de neuropeptiden in het microvasculaire vaatstelsel, bij mensen met migraine, minder gevoelig zijn voor neuropeptiden, dan bij mensen zonder migraine.

In de boxplots over de invloed van de gladde spiercellen is in de baseline fase mini-

maal verschil tussen mensen met en zonder migraine. In de piek fase en de plateau fase is de invloed van de gladde spiercellen hoger bij mensen zonder migraine. Omdat de gladde spiercellen aangestuurd worden door neuropeptiden verwachtte wij net als bij de invloed van de zenuwen dat de invloed van de gladde spiercellen groter zou zijn bij mensen met migraine. Onze resultaten voor de invloed van de gladde spiercellen ondersteunen het vermoeden dat de receptoren voor de neuropeptiden in het microvasculaire vaatstelsel, bij mensen met migraine, minder gevoelig zijn voor neuropeptiden, dan bij mensen zonder migraine.

Wanneer de boxplots in de piek fase van ROI 3 en ROI 2 vergeleken worden, is het verschil tussen wel en geen migraine in ROI 2 kleiner dan in ROI 3. Deze verandering kan erop duiden dat vrouwen met migraine anders reageren op EMLA crème dan vrouwen zonder migraine, wat in onderzoek (16) ook benoemd wordt. In vervolgonderzoek kan de werking van EMLA crème bij vrouwen met en zonder migraine vergeleken worden. Hiertoe kan na het vinden van het frequentie domein voor de zenuwen, het verschil tussen de oppervlakte onder de grafiek van ROI 2 en de oppervlakte onder de grafiek van ROI 3 genomen worden als uitkomstmaat.

Wanneer migraine opgesplitst wordt in migraine met aura en migraine zonder aura geeft de invloed van de gladde spiercellen geen nieuwe inzichten. De invloed van de zenuwen geeft echter een redelijk verschil in de plateau fase van ROI 3 waar migraine zonder aura duidelijk hoger ligt dan geen migraine en migraine met aura, welke ongeveer gelijk liggen. Dit resultaat is opmerkelijk wanneer naar de literatuur gekeken wordt. Er wordt verwacht dat de invloed van de neuropeptiden bij mensen met migraine nog hoger ligt dan bij mensen met migraine zonder aura. In onderzoeken (17) en (18) wordt uitgelegd dat migraine met aura vanuit een ander biologisch proces voortkomt dan migraine zonder aura. Onze resultaten ondersteunen de verschillende grondslag van migraine met of zonder aura.

6.2 Limitaties en sterke punten

Er zijn verschillende sterke punten in dit onderzoek. Zo is de groep waar de data van afkomstig is allemaal vrouw en in dezelfde leeftijdscategorie, waardoor resultaten goed vergeleken kunnen worden. Ons onderzoek is breed opgezet, waardoor zowel de zenuwen als de gladde spiercellen onderzocht zijn, wat een uitgebreid beeld geeft van deze invloeden op migraine. Ook is onderscheid gemaakt tussen migraine met en zonder aura, wat in veel andere onderzoeken niet gedaan wordt. Verder is gewerkt met twee verschillende uitkomstmaten, wat voor een betrouwbaar resultaat zorgt. Er zijn verschillende limitaties binnen dit onderzoek. Tijdens de selectie van de mensen voor het onderzoek zijn verschillende leefstijlfactoren nog niet vergeleken,

wat onze resultaten kan beïnvloeden. Verder zijn de groepen mensen met migraine met en zonder aura vrij klein (18 en 11). Hierdoor kunnen afwijkende metingen veel invloed hebben op de algehele uitkomst.

6.3 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek

In ons onderzoek is een Fourier analyse gebruikt voor het analyseren van de data. In de vergelijkbare onderzoeken (14) (8) (10) (13) (12), wordt bij vergelijkbare data een Wavelet transformatie toegepast. Een Wavelet transformatie geeft ook een frequentie spectrum als uitkomst, maar kan hierin ook een tijdsaanduiding of een plaatsaanduiding aanhouden. Dit wil zeggen dat een Wavelet transformatie rekening kan houden met processen die veranderen over de tijd of plaats, wat in biologische processen te verwachten is. Met een Wavelet transformatie kan de volledige meting in één keer geanalyseerd worden en kan naast de frequenties ook gezien worden wanneer deze frequenties de meeste invloed hadden. In volgend onderzoek zou dan verder gekeken kunnen worden naar de invloeden van de zenuwen en gladde spiercellen op de bloeddoorstroming en wanneer deze de meeste invloed laten zien bij mensen met en zonder migraine (9).

Wij raden aan in vervolgonderzoek de groepen voor mensen met migraine met aura en migraine zonder aura groter te maken. Verder zou het interessant zijn om een vergelijkbaar onderzoek uit te voeren bij mannen.

Tot slot kan het onderzoek verder uitgebreid worden door ook naar de overige frequentiedomeinen te kijken. Zo kan naar het frequentiedomein van het endotheel gekeken worden om met ROI 1 en ROI 3 naar de invloed van NO te kijken.

7 Conclusie

In ons onderzoek zijn geen evidente verschillen gevonden. Wel lijken er enkele trends in de data te zitten. Zo lijkt in de piek fase van ROI 3 de invloed van zowel de zenuwen als de gladde spiercellen groter te zijn bij mensen zonder migraine dan bij mensen met migraine. Om dergelijke vermoedens te onderbouwen is meer onderzoek nodig op dit gebied.

Referenties

- [1] W P J van Oosterhout GMTMDF A Maassen van den Brink. De potentiële rol van CGRPreceptorantagonisten in de behandeling van migraine; een blik in de nabije toekomst [Journal Article]. Tijdschrift voor Neurologie Neurochirurgie. 2010;111(2):7.
- [2] Barbanti P, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, Ferroni P. The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches [Journal Article]. Neurological Sciences. 2017;38(1):31-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2907-8>.
- [3] Kalkman DN, Couturier EGM, El Bouziani A, Dahdal J, Neefs J, Woudstra J, et al. Migraine and cardiovascular disease: what cardiologists should know [Journal Article]. European Heart Journal. 2023;44(30):2815-28. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad363>.
- [4] Lancaster G. Oscillations in microvascular flow: their relationship to tissue oxygenation, cellular metabolic function and their diagnostic potential for detecting skin melanoma [Thesis]; 2015.
- [5] Buijs J, Gucht Jvd, Sprakel J. Fourier transforms for fast and quantitative Laser Speckle Imaging [Journal Article]. Scientific Reports. 2019;9(1):13279. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49570-7>.
- [6] Qi W. Fourier and Wavelet Analysis of Skin Laser Doppler Flowmetry Signals [Thesis]; 2011.
- [7] Guven G, Dijkstra A, Kuijper TM, Trommel N, van Baar ME, Topeli A, et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler perfusion imaging for tissue perfusion measurement [Journal Article]. Microcirculation. 2023;30(1):e12795. 1549-8719 Guven, Goksel Orcid: 0000-0002-6916-8907 Dijkstra, Annemieke Kuijper, Tjallingius Martijn Trommel, Nicole van Baar, Margriet Elisabeth Topeli, Arzu Ince, Can van der Vlies, Cornelis Hendrik Health Holland/ PPP Allowance/ Dutch Burns Foundation/ Journal Article United States 2022/12/17 Microcirculation. 2023 Jan;30(1):e12795. doi: 10.1111/micc.12795. Epub 2022 Dec 29.
- [8] Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, Kirkebøen KA. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin [Journal Article]. Microvascular Research. 2006;72(3):120-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286206000689>.

- [9] Mizeva I, Potapova E, Dremin V, Kozlov I, Dunaev A. Spatial heterogeneity of cutaneous blood flow respiratory-related oscillations quantified via laser speckle contrast imaging. *PLOS ONE*. 2021 05;16(5):1-15. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252296>.
- [10] Tikhonova IV, Tankanag AV, Guseva IE, Grinevich AA. Analysis of Oscillatory Processes in the Cardiovascular System in Response to Local Heating in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [Journal Article]. *Biophysics*. 2023;68(6):1076-84. Available from: <https://doi.org/10.1134/S0006350923060180>.
- [11] Mirdell R, Lemstra-Idsardi AN, Farnebo S, Tesselaar E. The presence of synchronized perfusion dips in the microcirculation of the resting nail bed [Journal Article]. *Microvascular Research*. 2019;121:71-81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286218301328>.
- [12] Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46(10):1230-9.
- [13] Kralj L, Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals: Current applications and limitations. *Frontiers in Physiology*. 2023;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2022.1076445>.
- [14] Söderström T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans [Journal Article]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;284(5):H1638-46. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.00826.2000>.
- [15] Agnihotri N. Fourier Analysis of the microvascular function of women with and without migraine [Thesis]; 2023.
- [16] Al-Hassany L, Linstra KM, Meun C, van den Berg J, Boersma E, Danser AHJ, et al. Decreased role of neuropeptides in the microvascular function in migraine patients with polycystic ovary syndrome [Journal Article]. *Atherosclerosis*. 2023;384:117172. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915023040959>.
- [17] Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine [Journal Article]. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):2. 2056-676x Ferrari, Michel D Goadsby, Peter J Orcid: 0000-0003-3260-5904 Burstein, Rami

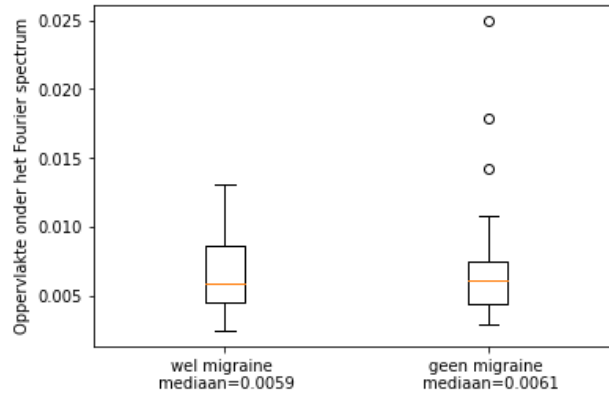
Kurth, Tobias Ayata, Cenk Orcid: 0000-0002-3644-6042 Charles, Andrew Ashina, Messoud van den Maagdenberg, Arn M J M Dodick, David W Journal Article Review England 2022/01/15 Nat Rev Dis Primers. 2022 Jan 13;8(1):2. doi: 10.1038/s41572-021-00328-4.

- [18] Kincses ZT, Veréb D, Faragó P, Tóth E, Kocsis K, Kincses B, et al. Are Migraine With and Without Aura Really Different Entities? *Frontiers in Neurology*. 2019;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2019.00982>.

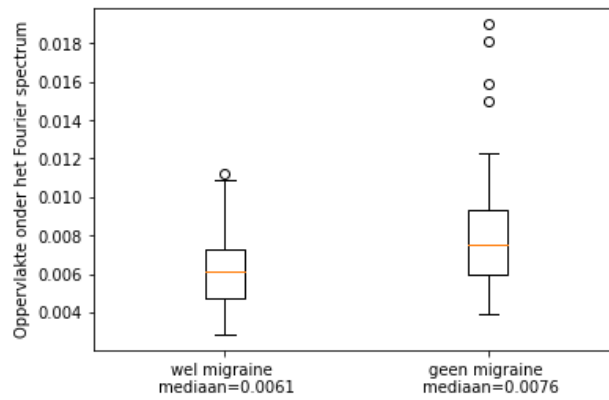
A Appendix resultaten

A.1 Boxplots voor de invloed van de zenuwen

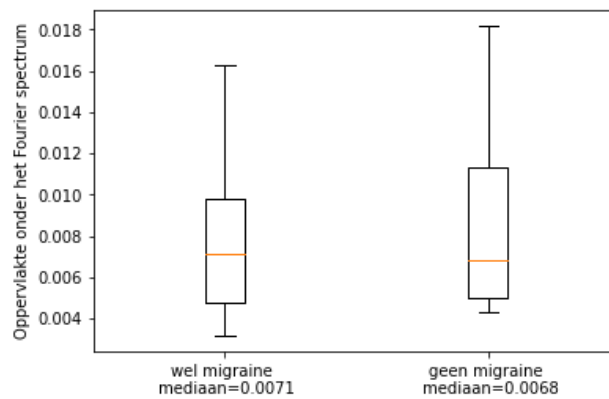
A.1.1 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3



(a) Baseline fase



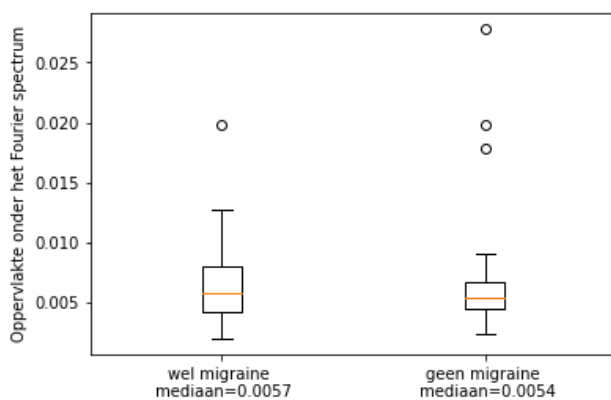
(b) Piek fase



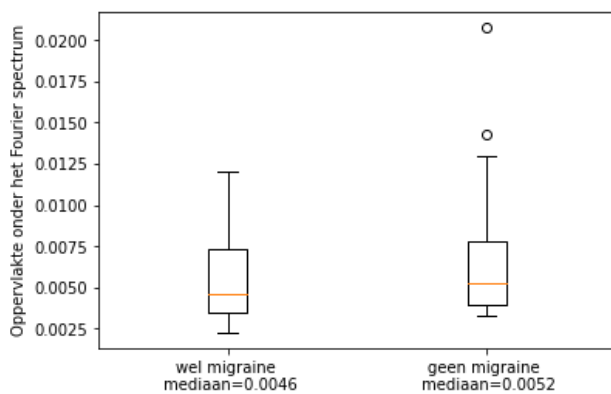
(c) Plateau fase

Figuur 13: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 3. 32 Merel van Santen

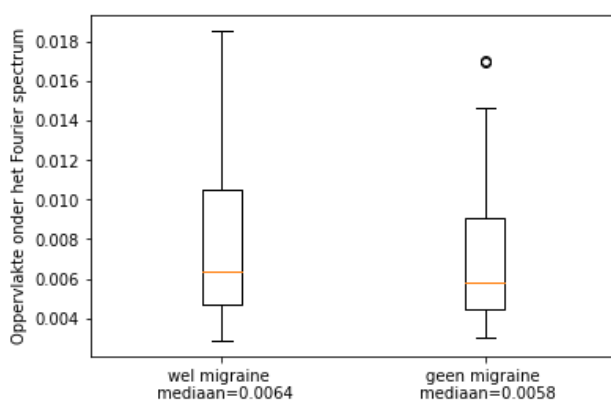
A.1.2 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2



(a) Baseline fase



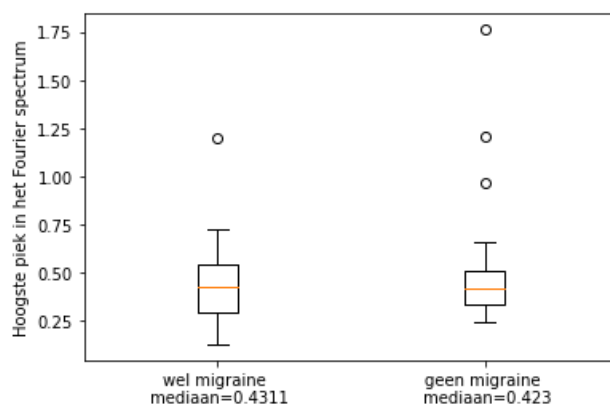
(b) Piek fase



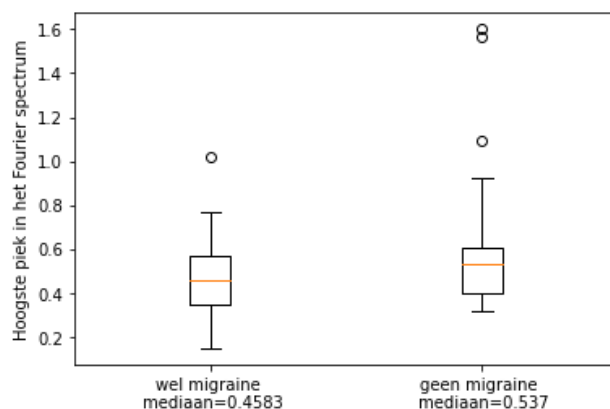
(c) Plateau fase

Figuur 14: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 2.

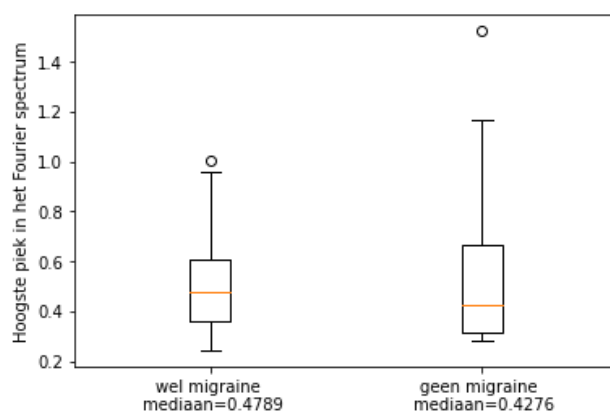
A.1.3 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3



(a) Baseline fase



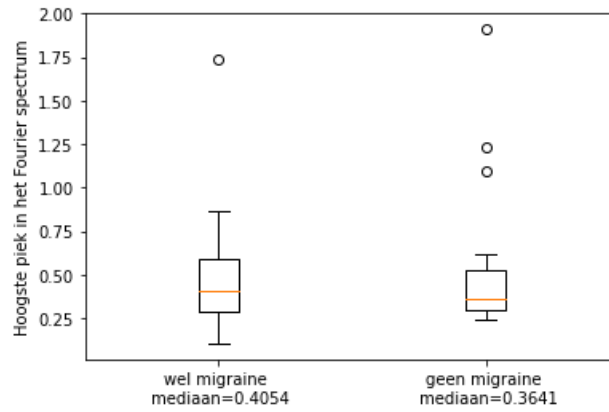
(b) Piek fase



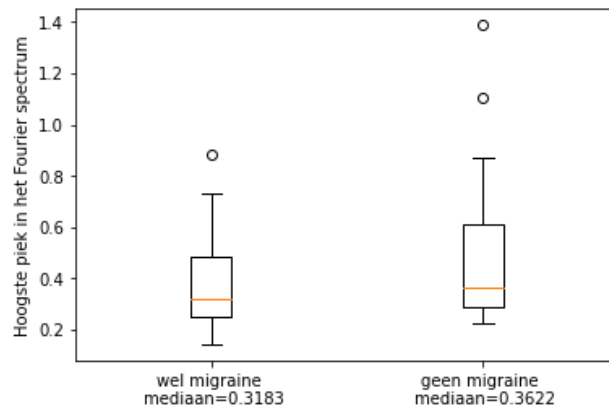
(c) Plateau fase

Figuur 15: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 3.

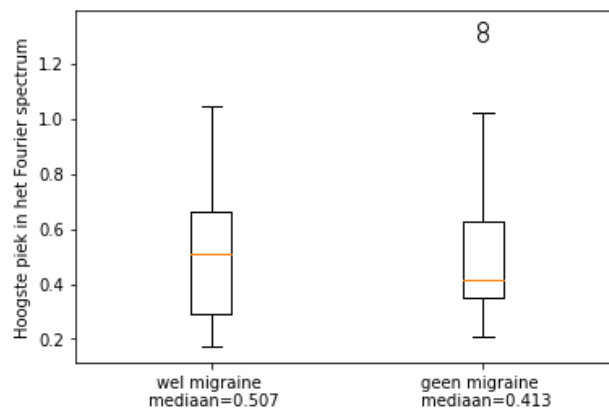
A.1.4 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2



(a) Baseline fase



(b) Piek fase

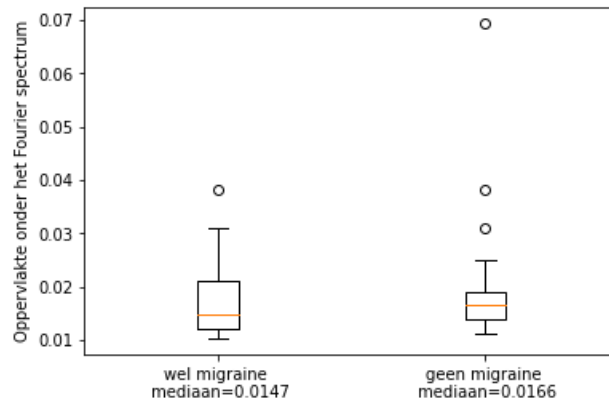


(c) Plateau fase

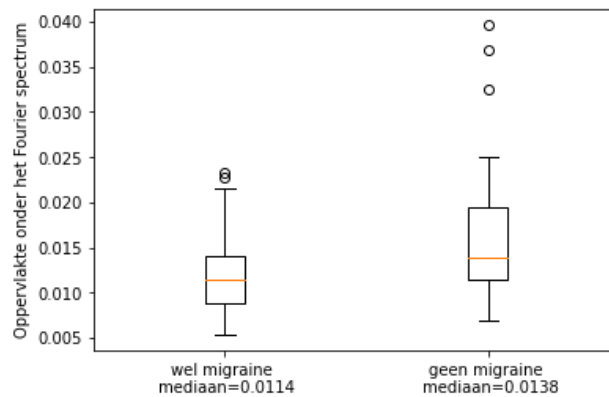
Figuur 16: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 2.

A.2 Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen

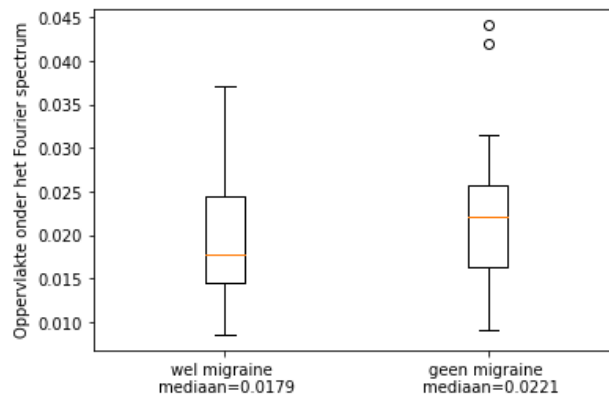
A.2.1 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3



(a) Baseline fase



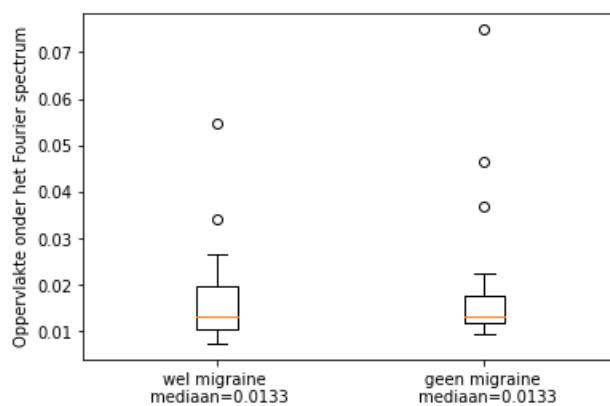
(b) Piek fase



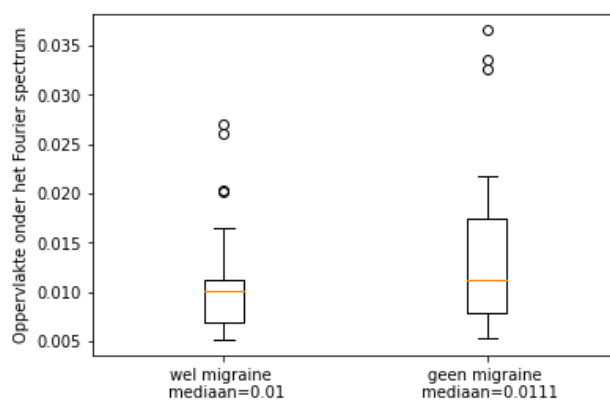
(c) Plateau fase

Figuur 17: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 3.

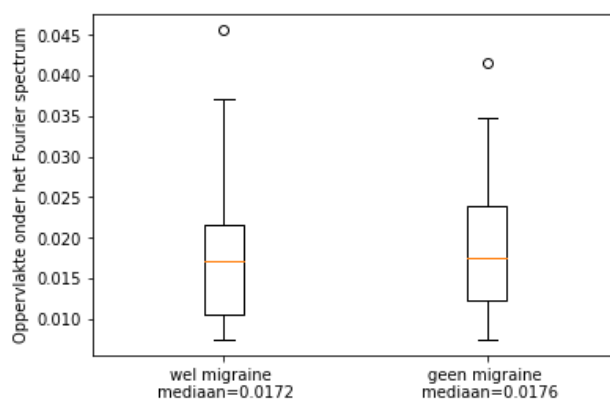
A.2.2 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2



(a) Baseline fase



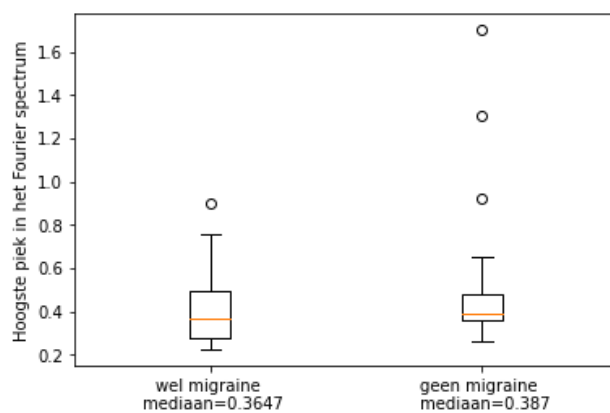
(b) Piek fase



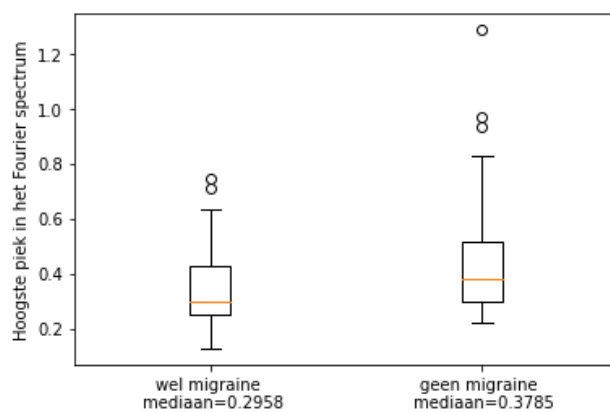
(c) Plateau fase

Figuur 18: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 2.

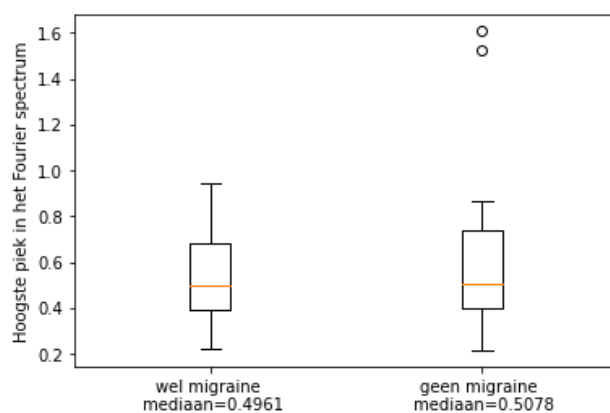
A.2.3 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3



(a) Baseline fase



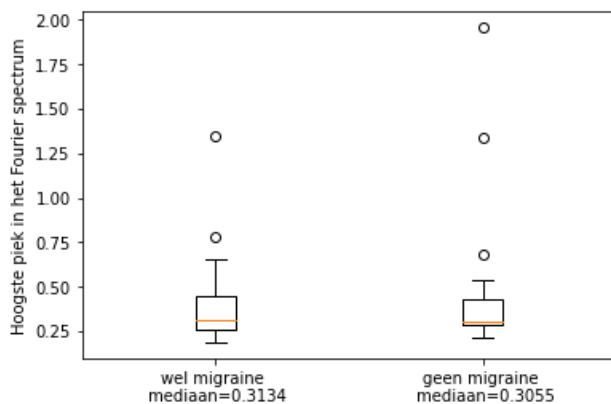
(b) Piek fase



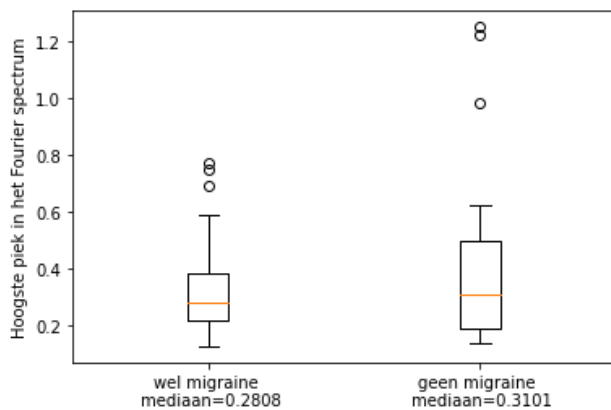
(c) Plateau fase

Figuur 19: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 3.

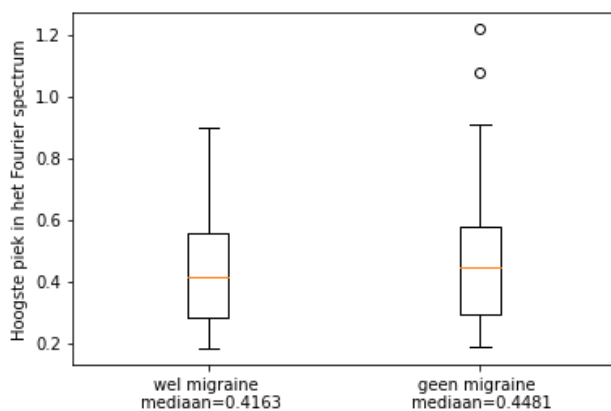
A.2.4 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2



(a) Baseline fase



(b) Piek fase

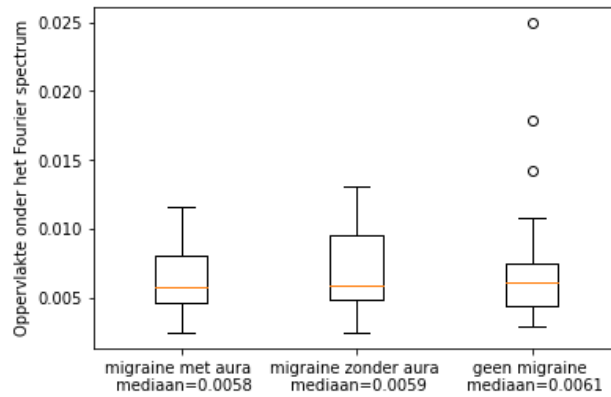


(c) Plateau fase

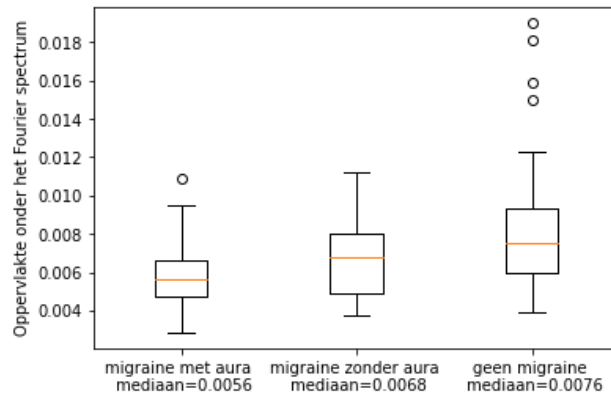
Figuur 20: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine en mensen zonder migraine voor ROI 2.

A.3 Boxplots voor de invloed van de zenuwen

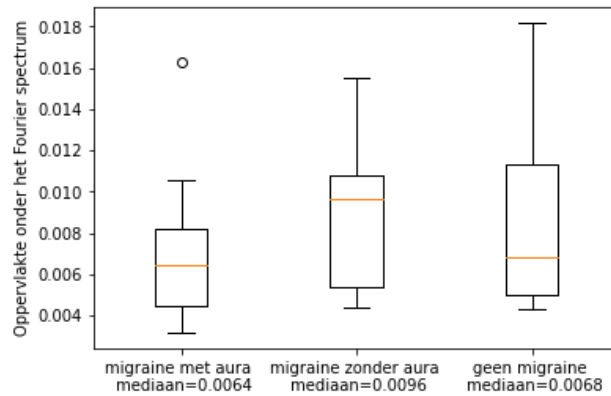
A.3.1 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3



(a) Baseline fase



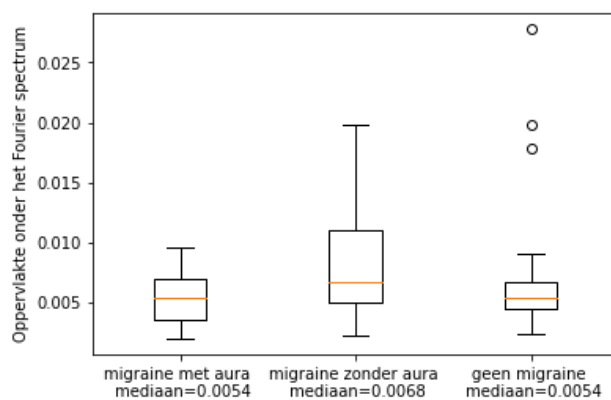
(b) Piek fase



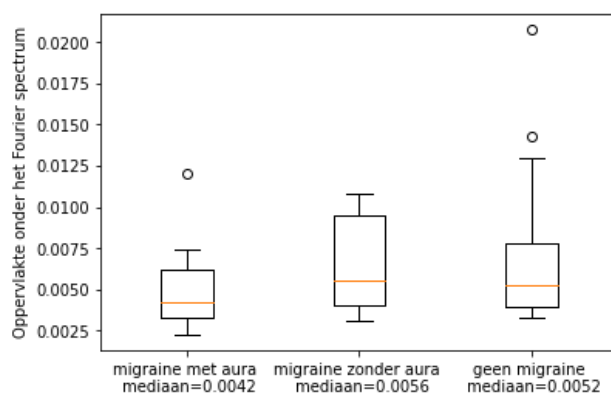
(c) Plateau fase

Figuur 21: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

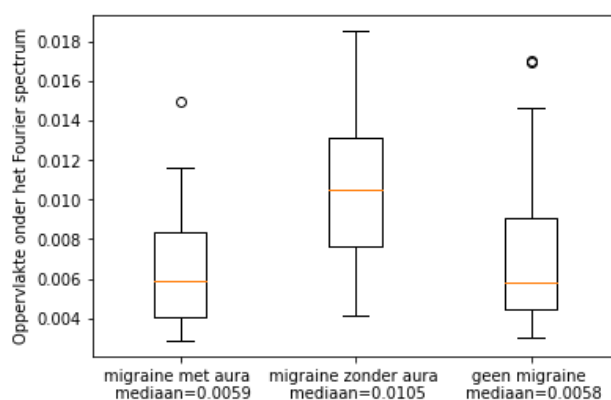
A.3.2 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2



(a) Baseline fase



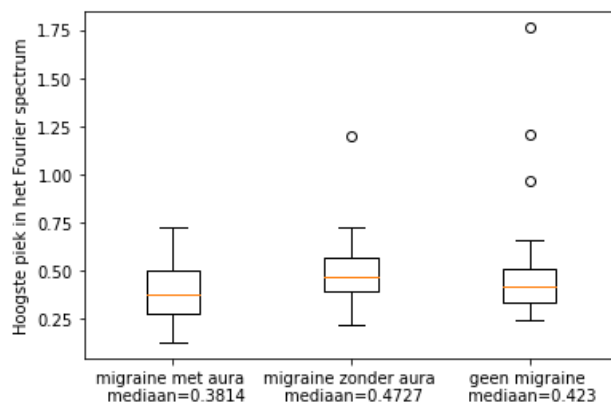
(b) Piek fase



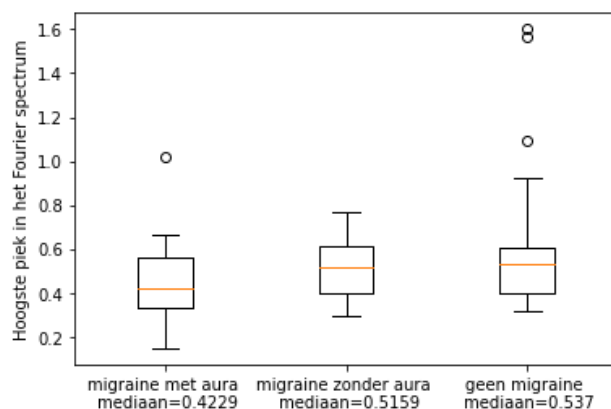
(c) Plateau fase

Figuur 22: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

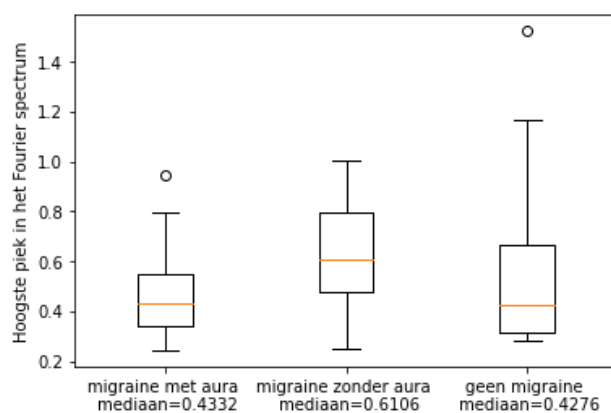
A.3.3 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3



(a) Baseline fase



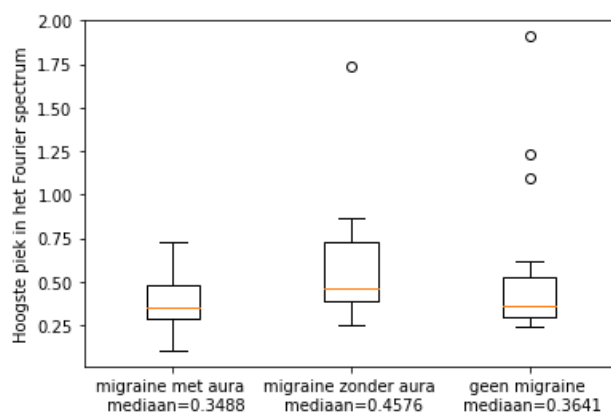
(b) Piek fase



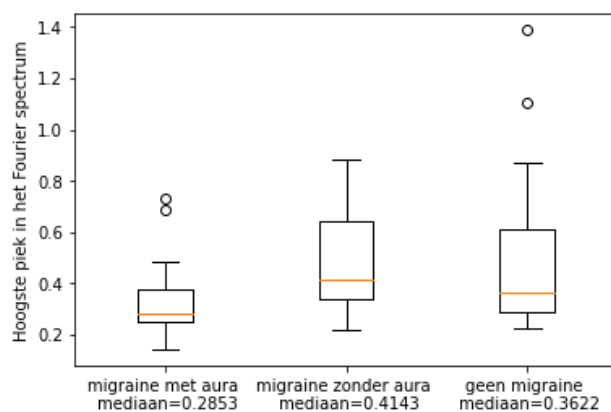
(c) Plateau fase

Figuur 23: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

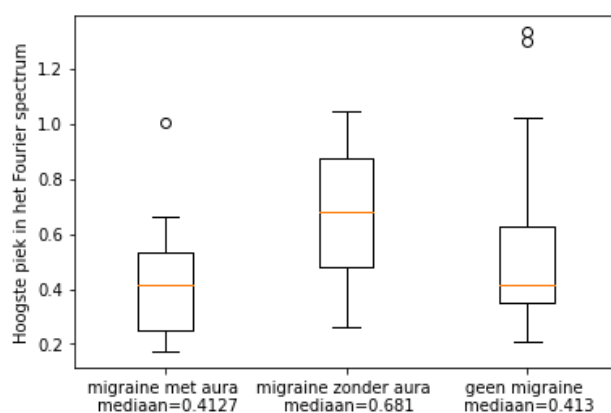
A.3.4 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2



(a) Baseline fase



(b) Piek fase

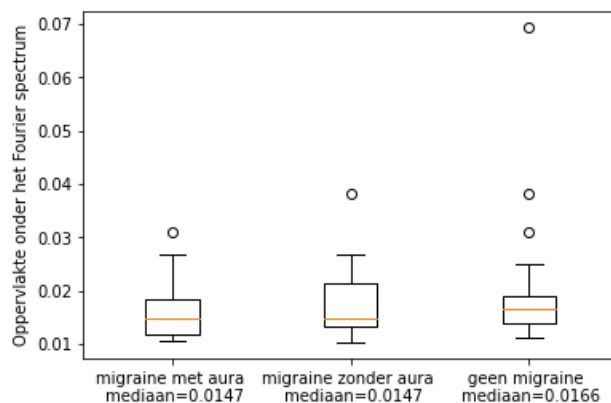


(c) Plateau fase

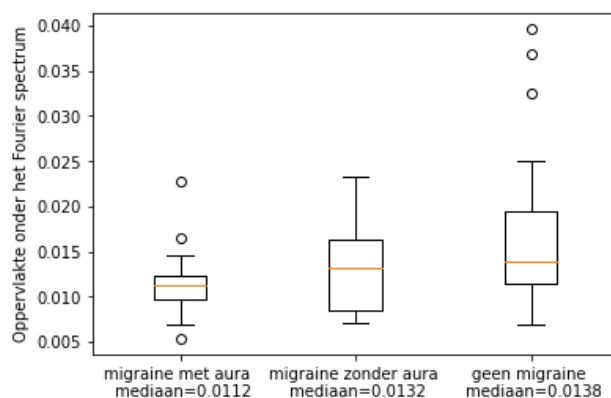
Figuur 24: Boxplots voor de invloed van de zenuwen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

A.4 Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen

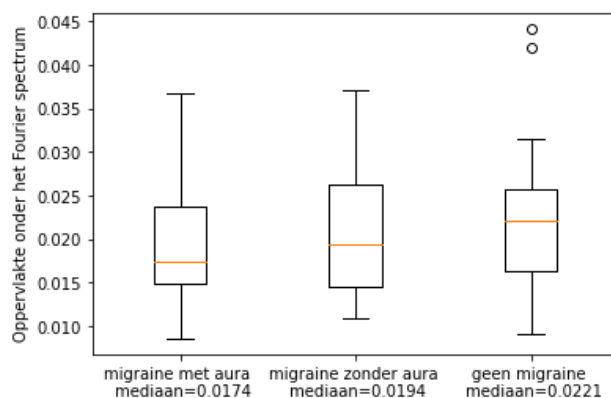
A.4.1 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 3



(a) Baseline fase



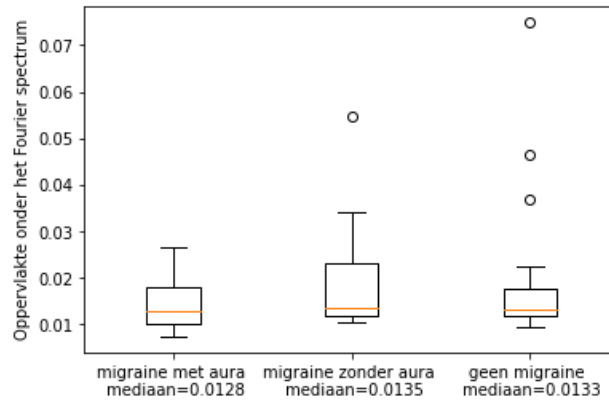
(b) Piek fase



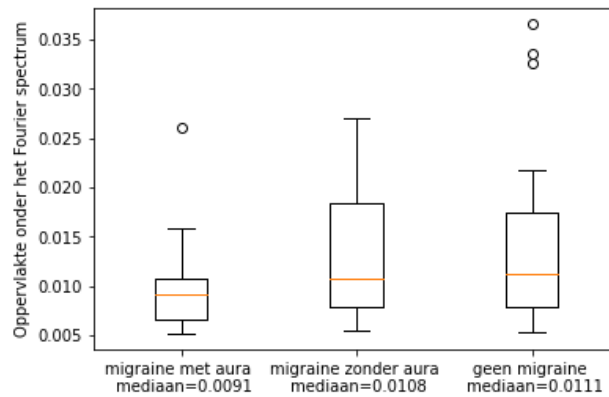
(c) Plateau fase

Figuur 25: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

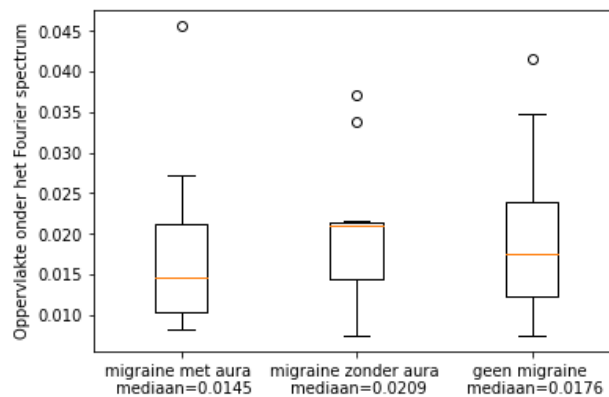
A.4.2 Oppervlakte onder het Fourier spectrum in ROI 2



(a) Baseline fase



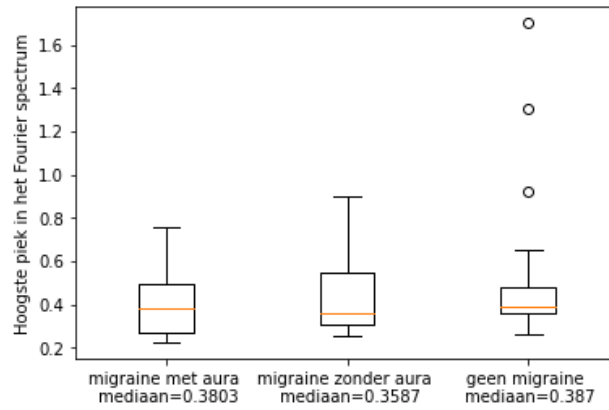
(b) Piek fase



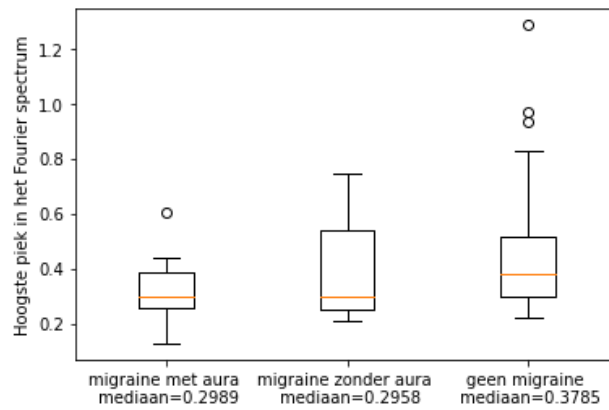
(c) Plateau fase

Figuur 26: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

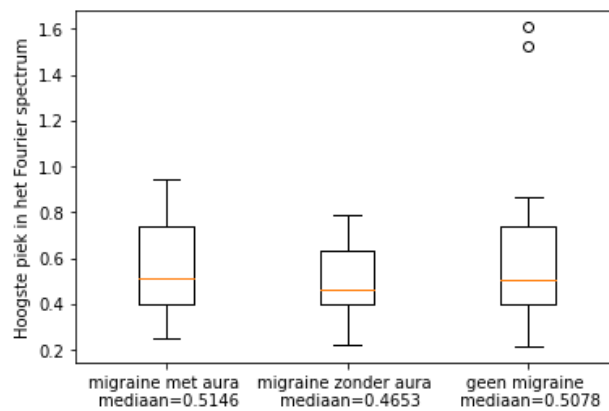
A.4.3 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 3



(a) Baseline fase



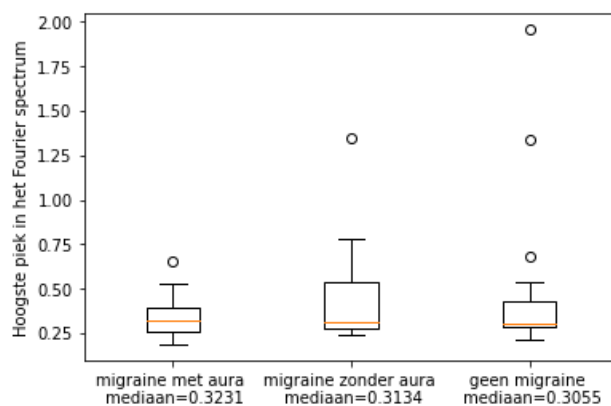
(b) Piek fase



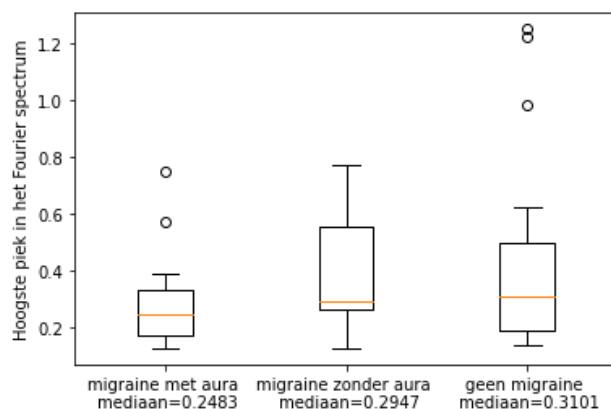
(c) Plateau fase

Figuur 27: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

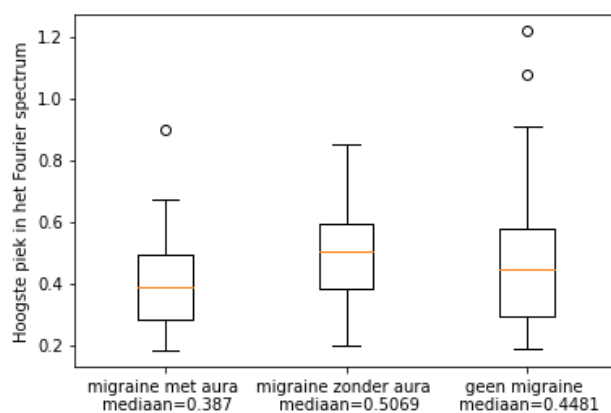
A.4.4 Hoogste pieken in het Fourier spectrum van ROI 2



(a) Baseline fase



(b) Piek fase



(c) Plateau fase

Figuur 28: Boxplots voor de invloed van de gladde spiercellen voor mensen met migraine, mensen zonder migraine en mensen met migraine met aura.

B Appendix Python code

In deze appendix staan twee gebruikte Python codes voor dit onderzoek. Er zijn in totaal 8 verschillende codes gebruikt, waarin onderscheid gemaakt kan worden op 3 gebieden. Ten eerste wordt gekeken naar de invloed van de zenuwen of wordt gekeken naar de invloed van de gladde spiercellen. Dan kan de oppervlakte onder de grafiek of de hoogste piek als uitkomst maat gekozen worden. Tot slot wordt in de boxplot wel of geen migraine vergeleken of worden geen migraine, migraine zonder aura en migraine met aura vergeleken. Met de twee codes in deze appendix kunnen door het combineren van deze codes de overige 6 codes gemaakt worden. In de code staat telkens in het groen wat er in het stuk eronder gedaan wordt.

B.1 Algemene code

Hier zal eerst een algemeen stukje code staan, hierin wordt data voor 1 persoon ingeladen, wat voor de overige 52 personen op eenzelfde manier gedaan kan worden. Daarna worden de tijden voor de baseline, piek en plateau fase bepaald, ook de lente van elk van deze fasen wordt hier gespecificeerd.

```
1 import numpy as np
2 from matplotlib import pyplot as plt
3 from scipy.fft import fft , fftfreq
4 import pandas as pd
5
6 %%importeren data
7 p1=pd.read_excel(r"C:/Users/merel/OneDrive/Documenten/TU Delft TW/
   TW Jaar 3/BEP/Data/LSCI/Deel 1 LSCI geanalyseerde metingen.xlsx"
   , sheet_name="7dW1_visit1_LSCI",header=29,usecols="A:F",nrows
   =2726)
8
9 #Maken arrays voor de begin en eind tijden per fase en de lengte
   van de fase
10 baseline_b=[116, 100, 111, 78, 105, 126, 82, 2750, 100, 170, 1617,
   75, 1329, 57, 57, 147, 96, 1163, 81, 73, 247, 1249, 90, 949,
   959, 57, 78, 75, 139, 74, 72, 63, 960, 116, 41, 1048, 64, 108,
   88, 946, 64, 152, 112, 83, 165, 81, 88, 83, 48, 135, 71, 945,
   76]
11 baseline_e=[416, 340, 411, 378, 405, 426, 382, 3050, 400, 470,
   1917, 375, 1629, 357, 357, 447, 396, 1463, 381, 373, 547, 1549,
   390, 1249, 1259, 357, 378, 375, 439, 374, 372, 363, 1260, 416,
   341, 1348, 364, 408, 388, 1246, 364, 452, 412, 383, 465, 381,
   388, 383, 348, 435, 371, 1245, 376]
12 piek_b=[416, 340, 411, 378, 405, 426, 382, 3050, 400, 470, 1917,
   375, 1629, 357, 357, 447, 396, 1463, 381, 373, 547, 1549, 390,
   1249, 1259, 357, 378, 375, 439, 374, 372, 363, 1260, 416, 341,
```

```

13     1348, 364, 408, 388, 1246, 364, 452, 412, 383, 465, 381, 388,
        383, 348, 435, 371, 1245, 376]
13     piek_e=[1016, 940, 1011, 978, 1005, 1026, 982, 3650, 1000, 1070,
        2517, 975, 2229, 957, 957, 1047, 996, 2063, 981, 973, 1147,
        2149, 990, 1849, 1859, 957, 978, 975, 1039, 974, 972, 963, 1860,
        1016, 941, 1948, 964, 1008, 988, 1846, 964, 1052, 1012, 983,
        1065, 981, 988, 983, 948, 1035, 971, 1845, 976]
14     plateau_b=[2216, 2140, 2211, 2178, 2205, 2226, 2182, 4853, 2200,
        2270, 3717, 2175, 3429, 2157, 2157, 2247, 2196, 3263, 2181,
        2173, 2347, 3349, 2190, 3049, 3059, 2157, 2178, 2175, 2239,
        2174, 2172, 2163, 3060, 2216, 2141, 3148, 2164, 2208, 2188,
        3046, 2164, 2252, 2212, 2183, 2265, 2181, 2188, 2183, 2148,
        2235, 2171, 3045, 2176]
15     plateau_e=[2516, 2440, 2511, 2478, 2505, 2526, 2482, 5150, 2500,
        2570, 4017, 2475, 3729, 2457, 2457, 2547, 2496, 3563, 2481,
        2473, 2647, 3649, 2490, 3349, 3359, 2457, 2478, 2475, 2539,
        2474, 2472, 2463, 3360, 2516, 2441, 3448, 2464, 2508, 2488,
        3346, 2464, 2552, 2512, 2483, 2565, 2481, 2488, 2483, 2448,
        2535, 2471, 3345, 2476]
16     N_b=[300, 240, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300,
        300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300,
        300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300,
        300, 300, 300, 300]
17     N_piek=[600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600,
        600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600,
        600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600, 600,
        600, 600, 600, 600]
18     N_p=[300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 297, 300, 300, 300, 300,
        300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300,
        300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300, 300,
        300, 300, 300, 300]

```

B.2 Python code voorbeeld 1

Hieronder staat de gebruikte Python code voor de invloed van de zenuwen met de oppervlakte onder de grafiek als uitkomstmaat, waarin wel en niet migraine wordt vergeleken. Alleen ROI 3 wordt hier afgebeeld, ROI 2 kan met enkele kleine aanpassingen op dezelfde manier gevonden worden.

```

1     #%%Arrays maken
2     #Maken ROI arrays
3     ROI3=[np.array(p1['3. ROI']), np.array(p2['3. ROI']), np.array(p3['
        3. ROI']), np.array(p4['3. ROI']), np.array(p5['3. ROI']), np.

```

```

array(p6['3. ROI']), np.array(p7['3. ROI']), np.array(p8['3. ROI
']), np.array(p9['3. ROI']), np.array(p10['3. ROI']), np.array(
p11['3. ROI']), np.array(p12['3. ROI']), np.array(p13['3. ROI'])
), np.array(p14['3. ROI']), np.array(p15['3. ROI']), np.array(p16
['3. ROI']), np.array(p17['3. ROI']), np.array(p18['3. ROI']),
np.array(p19['3. ROI']), np.array(p20['3. ROI']), np.array(p21['
3. ROI']), np.array(p22['3. ROI']), np.array(p23['3. ROI']), np.
array(p24['3. ROI']), np.array(p25['3. ROI']), np.array(p26['3.
ROI']), np.array(p27['3. ROI']), np.array(p28['3. ROI']), np.
array(p29['3. ROI']), np.array(p30['3. ROI']), np.array(p31['3.
ROI']), np.array(p32['3. ROI']), np.array(p33['3. ROI']), np.
array(p34['3. ROI']), np.array(p35['3. ROI']), np.array(p36['3.
ROI']), np.array(p37['3. ROI']), np.array(p38['3. ROI']), np.
array(p39['3. ROI']), np.array(p40['3. ROI']), np.array(p41['3.
ROI']), np.array(p42['3. ROI']), np.array(p43['3. ROI']), np.
array(p44['3. ROI']), np.array(p45['3. ROI']), np.array(p46['3.
ROI']), np.array(p47['3. ROI']), np.array(p48['3. ROI']), np.
array(p49['3. ROI']), np.array(p50['3. ROI']), np.array(p51['3.
ROI']), np.array(p52['3. ROI']), np.array(p53['3. ROI'])]
4 ROI2=[np.array(p1['2. ROI']), np.array(p2['2. ROI']), np.array(p3['
2. ROI']), np.array(p4['2. ROI']), np.array(p5['2. ROI']), np.
array(p6['2. ROI']), np.array(p7['2. ROI']), np.array(p8['2. ROI
']), np.array(p9['2. ROI']), np.array(p10['2. ROI']), np.array(
p11['2. ROI']), np.array(p12['2. ROI']), np.array(p13['2. ROI'])
), np.array(p14['2. ROI']), np.array(p15['2. ROI']), np.array(p16
['2. ROI']), np.array(p17['2. ROI']), np.array(p18['2. ROI']),
np.array(p19['2. ROI']), np.array(p20['2. ROI']), np.array(p21['
2. ROI']), np.array(p22['2. ROI']), np.array(p23['2. ROI']), np.
array(p24['2. ROI']), np.array(p25['2. ROI']), np.array(p26['2.
ROI']), np.array(p27['2. ROI']), np.array(p28['2. ROI']), np.
array(p29['2. ROI']), np.array(p30['2. ROI']), np.array(p31['2.
ROI']), np.array(p32['2. ROI']), np.array(p33['2. ROI']), np.
array(p34['2. ROI']), np.array(p35['2. ROI']), np.array(p36['2.
ROI']), np.array(p37['2. ROI']), np.array(p38['2. ROI']), np.
array(p39['2. ROI']), np.array(p40['2. ROI']), np.array(p41['2.
ROI']), np.array(p42['2. ROI']), np.array(p43['2. ROI']), np.
array(p44['2. ROI']), np.array(p45['2. ROI']), np.array(p46['2.
ROI']), np.array(p47['2. ROI']), np.array(p48['2. ROI']), np.
array(p49['2. ROI']), np.array(p50['2. ROI']), np.array(p51['2.
ROI']), np.array(p52['2. ROI']), np.array(p53['2. ROI'])]
5
6 # Definieren migraine labels
7 Migraine_labels
  =[0,1,1,1,1,1,0,1,0,0,0,0,1,0,1,0,1,0,0,1,0,0,0,0,0,0,1,1,1,1,1,1,
  1,1,0,1,1,0,1,1,0,1,0,1,1,1,0,1,0,0,1,0,1,0]
8
9 #%%ROI3 base
10 #Baseline fase ROI3 fourier uitvoeren en plotten
11 AUC_base3 = []

```

```

12 niet_migraine = []
13 wel_migraine = []
14 for i in range(0,53):
15     roi3=ROI3[i]
16     N = N_b[i]
17     y = fft(roi3[baseline_b[i]:baseline_e[i]]-np.mean(roi3[
baseline_b[i]:baseline_e[i]]))
18     x=fftfreq(N,1)
19     plt.xscale('log')
20     plt.plot(np.abs(x),1/N*np.abs(y))
21     plt.grid()
22     plt.axvline(x=0.021, color='r')
23     plt.axvline(x=0.052, color='r')
24     if Migraine_labels[i]==1:
25         plt.title('ROI 3 baseline migraine p'+str(i+1))
26         plt.xlabel('Hz log-schaal')
27         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
28         plt.show()
29     else:
30         plt.title('ROI 3 baseline geen migraine p'+str(i+1))
31         plt.xlabel('Hz log-schaal')
32         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
33         plt.show()
34     # Het vinden van het domein voor de invloed van de zenuwen en
de oppervlakte onder de grafiek bepalen.
35     xb_zenuw = np.where(x>0.021)[0][0]
36     xe_zenuw = np.where(x>0.052)[0][0]
37     x_zenuw = x[xb_zenuw:xe_zenuw]
38     y_zenuw = np.abs(y[xb_zenuw:xe_zenuw])
39     AUC_base3.append(np.abs(np.trapz(y_zenuw,x=x_zenuw)))
40     if Migraine_labels[i]==1:
41         wel_migraine.append(1/N*(np.abs(np.trapz(y_zenuw,x=x_zenuw
)))
42     else:
43         niet_migraine.append(1/N*(np.abs(np.trapz(y_zenuw,x=x_zenuw
))))
44
45 #boxplot van alle AUC voor wel of geen migraine
46 median_wel=np.median(wel_migraine)
47 median_niet=np.median(niet_migraine)
48 plt.boxplot([wel_migraine,niet_migraine],labels=['wel migraine \n
mediaan='+str(round(median_wel,4)), 'geen migraine \n mediaan='+
str(round(median_niet,4))])
49 plt.ylabel('Oppervlakte onder het Fourier spectrum')
50 plt.show()
51
52 #%%ROI3 piek
53 #Piek fase ROI3 fourier uitvoeren en plotten
54 AUC_piek3 = []

```

```

55 niet_migraine = []
56 wel_migraine = []
57 for i in range(0,53):
58     roi3=ROI3[i]
59     N = N_piek[i]
60     y = fft(roi3[piek_b[i]:piek_e[i]]-np.mean(roi3[piek_b[i]:piek_e
61     [i])))
62     x=fftfreq(N,1)
63     yk=y[4:-4]
64     xk=x[4:-4]
65     plt.xscale('log')
66     plt.plot(np.abs(xk), (1/N)*np.abs(yk))
67     plt.grid()
68     plt.axvline(x=0.021, color='r')
69     plt.axvline(x=0.052, color='r')
70     if Migraine_labels[i]==1:
71         plt.title('ROI 3 piek migraine p'+str(i+1))
72         plt.xlabel('Hz log-schaal')
73         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
74         plt.show()
75     else:
76         plt.title('ROI 3 piek geen migraine p'+str(i+1))
77         plt.xlabel('Hz log-schaal')
78         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
79         plt.show()
80     # Het vinden van het domein voor de invloed van de zenuwen en
81     # de oppervlakte onder de grafiek bepalen.
82     xb_zenuw = np.where(x>0.021)[0][0]
83     xe_zenuw = np.where(x>0.052)[0][0]
84     x_zenuw = x[xb_zenuw:xe_zenuw]
85     y_zenuw = np.abs(y[xb_zenuw:xe_zenuw])
86     AUC_piek3.append(np.abs(np.trapz(y_zenuw, x=x_zenuw)))
87     if Migraine_labels[i]==1:
88         wel_migraine.append(1/N*(np.abs(np.trapz(y_zenuw, x=x_zenuw
89         )))
90     else:
91         niet_migraine.append(1/N*(np.abs(np.trapz(y_zenuw, x=x_zenuw
92         )))
93 #boxplot van alle AUC voor wel of geen migraine
94 median_wel=np.median(wel_migraine)
95 median_niet=np.median(niet_migraine)
96 plt.boxplot([wel_migraine, niet_migraine], labels=['wel migraine \n
97     mediaan='+str(round(median_wel,4)), 'geen migraine \n mediaan='+
98     str(round(median_niet,4))])
99 plt.ylabel('Oppervlakte onder het Fourier spectrum')
100 plt.show()
101 #%%ROI3 plateau

```

```

98 #Plateau fase ROI3 fourier uitvoeren en plotten
99 AUC_plateau3 = []
100 niet_migraine = []
101 wel_migraine = []
102 for i in range(0,53):
103     roi3=ROI3[i]
104     N = N_p[i]
105     y = fft(roi3[plateau_b[i]:plateau_e[i]]-np.mean(roi3[plateau_b[
106 i]:plateau_e[i]]))
107     x=fftfreq(N,1)
108     plt.xscale('log')
109     plt.plot(np.abs(x),1/N*np.abs(y))
110     plt.grid()
111     plt.axvline(x=0.021, color='r')
112     plt.axvline(x=0.052, color='r')
113     if Migraine_labels[i]==1:
114         plt.title('ROI 3 plateu migraine p'+str(i+1))
115         plt.xlabel('Hz log-schaal')
116         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
117         plt.show()
118     else:
119         plt.title('ROI 3 plateau geen migraine p'+str(i+1))
120         plt.xlabel('Hz log-schaal')
121         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
122         plt.show()
123     # Het vinden van het domein voor de invloed van de zenuwen en
124     # de oppervlakte onder de grafiek bepalen.
125     xb_zenuw = np.where(x>0.021)[0][0]
126     xe_zenuw = np.where(x>0.052)[0][0]
127     x_zenuw = x[xb_zenuw:xe_zenuw]
128     y_zenuw = np.abs(y[xb_zenuw:xe_zenuw])
129     AUC_plateau3.append(np.abs(np.trapz(y_zenuw,x=x_zenuw)))
130     if Migraine_labels[i]==1:
131         wel_migraine.append(1/N*(np.abs(np.trapz(y_zenuw,x=x_zenuw
132 )))
133     else:
134         niet_migraine.append(1/N*(np.abs(np.trapz(y_zenuw,x=x_zenuw
135 )))
136 #boxplot van alle AUC voor wel of geen migraine
137 median_wel=np.median(wel_migraine)
138 median_niet=np.median(niet_migraine)
139 plt.boxplot([wel_migraine,niet_migraine],labels=['wel migraine \n
140 mediaan='+str(round(median_wel,4)), 'geen migraine \n mediaan='+
141 str(round(median_niet,4))])
142 plt.ylabel('Oppervlakte onder het Fourier spectrum')
143 plt.show()

```

B.3 Python code voorbeeld 2

Hieronder staat de gebruikte Python code voor de invloed van de gladde spiercellen met de hoogste piek als uitkomstmaat, waarin geen migraine, migraine zonder aura en migraine met aura vergeleken worden. In dit voorbeeld zal alleen de code voor ROI 3 de baseline fase te zien zijn. Door net als in voorbeeld 1 de code iets aan te passen voor de overige fasen en ROI 2 kan de code hiervoor ook gebruikt worden.

```

1 %%Arrays maken
2 #Maken ROI arrays
3 ROI3=[np.array(p1['3. ROI']), np.array(p2['3. ROI']), np.array(p3['
    3. ROI']), np.array(p4['3. ROI']), np.array(p5['3. ROI']), np.
    array(p6['3. ROI']), np.array(p7['3. ROI']), np.array(p8['3. ROI
    ']), np.array(p9['3. ROI']), np.array(p10['3. ROI']), np.array(
    p11['3. ROI']), np.array(p12['3. ROI']), np.array(p13['3. ROI'])
    , np.array(p14['3. ROI']), np.array(p15['3. ROI']), np.array(p16
    ['3. ROI']), np.array(p17['3. ROI']), np.array(p18['3. ROI']),
    np.array(p19['3. ROI']), np.array(p20['3. ROI']), np.array(p21['
    3. ROI']), np.array(p22['3. ROI']), np.array(p23['3. ROI']), np.
    array(p24['3. ROI']), np.array(p25['3. ROI']), np.array(p26['3.
    ROI']), np.array(p27['3. ROI']), np.array(p28['3. ROI']), np.
    array(p29['3. ROI']), np.array(p30['3. ROI']), np.array(p31['3.
    ROI']), np.array(p32['3. ROI']), np.array(p33['3. ROI']), np.
    array(p34['3. ROI']), np.array(p35['3. ROI']), np.array(p36['3.
    ROI']), np.array(p37['3. ROI']), np.array(p38['3. ROI']), np.
    array(p39['3. ROI']), np.array(p40['3. ROI']), np.array(p41['3.
    ROI']), np.array(p42['3. ROI']), np.array(p43['3. ROI']), np.
    array(p44['3. ROI']), np.array(p45['3. ROI']), np.array(p46['3.
    ROI']), np.array(p47['3. ROI']), np.array(p48['3. ROI']), np.
    array(p49['3. ROI']), np.array(p50['3. ROI']), np.array(p51['3.
    ROI']), np.array(p52['3. ROI']), np.array(p53['3. ROI'])]
4 ROI2=[np.array(p1['2. ROI']), np.array(p2['2. ROI']), np.array(p3['
    2. ROI']), np.array(p4['2. ROI']), np.array(p5['2. ROI']), np.
    array(p6['2. ROI']), np.array(p7['2. ROI']), np.array(p8['2. ROI
    ']), np.array(p9['2. ROI']), np.array(p10['2. ROI']), np.array(
    p11['2. ROI']), np.array(p12['2. ROI']), np.array(p13['2. ROI'])
    , np.array(p14['2. ROI']), np.array(p15['2. ROI']), np.array(p16
    ['2. ROI']), np.array(p17['2. ROI']), np.array(p18['2. ROI']),
    np.array(p19['2. ROI']), np.array(p20['2. ROI']), np.array(p21['
    2. ROI']), np.array(p22['2. ROI']), np.array(p23['2. ROI']), np.
    array(p24['2. ROI']), np.array(p25['2. ROI']), np.array(p26['2.
    ROI']), np.array(p27['2. ROI']), np.array(p28['2. ROI']), np.
    array(p29['2. ROI']), np.array(p30['2. ROI']), np.array(p31['2.
    ROI']), np.array(p32['2. ROI']), np.array(p33['2. ROI']), np.
    array(p34['2. ROI']), np.array(p35['2. ROI']), np.array(p36['2.
    ROI']), np.array(p37['2. ROI']), np.array(p38['2. ROI']), np.
    array(p39['2. ROI']), np.array(p40['2. ROI']), np.array(p41['2.

```

```

ROI']), np.array(p42['2. ROI']), np.array(p43['2. ROI']), np.
array(p44['2. ROI']), np.array(p45['2. ROI']), np.array(p46['2.
ROI']), np.array(p47['2. ROI']), np.array(p48['2. ROI']), np.
array(p49['2. ROI']), np.array(p50['2. ROI']), np.array(p51['2.
ROI']), np.array(p52['2. ROI']), np.array(p53['2. ROI'])]
5
6 # Migraine labels
7 Migraine_labels
  =[0,2,2,2,1,1,0,2,0,0,0,0,1,0,1,0,2,0,0,2,0,0,0,0,0,2,2,1,2,2,1,
  2,1,0,1,1,0,2,2,0,2,0,2,2,2,0,2,0,0,1,0,1,0]
8
9 %%ROI3 base
10 #Baseline fase ROI3 fourier uitvoeren en plotten
11 niet_migraine = []
12 wel_migraine = []
13 migraine_aura=[]
14 for i in range(0,53):
15     roi3=ROI3[i]
16     N = N_b[i]
17     y = fft(roi3[baseline_b[i]:baseline_e[i]]-np.mean(roi3[
baseline_b[i]:baseline_e[i]]))
18     x=fftfreq(N,1)
19     xk=x[:100]
20     yk=y[:100]
21     plt.plot(np.abs(xk),1/N*np.abs(yk))
22     plt.grid()
23     plt.axvline(x=0.052, color='r')
24     plt.axvline(x=0.145, color='r')
25     if Migraine_labels[i]==1:
26         plt.title('ROI 3 baseline migraine p'+str(i+1))
27         plt.xlabel('Hz')
28         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
29         plt.show()
30     elif Migraine_labels[i]==2:
31         plt.title('ROI 3 baseline migraine met aura p'+str(i+1))
32         plt.xlabel('Hz')
33         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
34         plt.show()
35     else:
36         plt.title('ROI 3 baseline geen migraine p'+str(i+1))
37         plt.xlabel('Hz')
38         plt.ylabel('Spectrum amplitude')
39         plt.show()
40     # Het vinden van het domein voor de invloed van de gladde
spiercellen en de hoogste piek bepalen.
41     xb_zenuw = np.where(x>0.052)[0][0]
42     xe_zenuw = np.where(x>0.145)[0][0]
43     x_zenuw = x[xb_zenuw:xe_zenuw]
44     y_zenuw = np.abs(y[xb_zenuw:xe_zenuw])

```



```
45     if Migraine_labels[i]==1:
46         wel_migraine.append(1/N*(max(y_zenuw)))
47     elif Migraine_labels[i]==2:
48         migraine_aura.append(1/N*(max(y_zenuw)))
49     else:
50         niet_migraine.append(1/N*(max(y_zenuw)))
51
52 #boxplot van alle hoogste pieken voor wel of geen migraine
53 median_wel=np.median(wel_migraine)
54 median_niet=np.median(niet_migraine)
55 median_aura=np.median(migraine_aura)
56 plt.boxplot([migraine_aura,wel_migraine,niet_migraine],labels=['
    migraine met aura \n mediaan='+str(round(median_aura,4)), '
    migraine zonder aura \n mediaan='+str(round(median_wel,4)), '
    geen migraine \n mediaan='+str(round(median_niet,4))])
57 plt.ylabel('Hoogste piek in het Fourier spectrum')
58 plt.show()
```